

JAHRELANGE EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE
STÖRUNGEN NACH
PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE
UNTERSUCHUNGEN
AN ZWEI KRANKENJAHRGÄNGEN

Arno Ohme

1975

Aus der Neurologischen Klinik
der Universität München
(Dir.: Prof. Dr. A. Schrader)

JAHRELANGE EXTRAPYRAMIDAL-MOTORISCHE STÖRUNGEN
NACH PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE
UNTERSUCHUNGEN AN ZWEI KRANKENJAHRGÄNGEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Arno Ohme
aus München

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Kugler
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. A. Schrader
Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Jan. 1975



INHALTSVERZEICHNIS

I.	Problem	5
	a. Pharmakologie	6
	b. Die verschiedenen Arten der durch Psychopharmaka hervor- gerufenen Störungen	12
II.	Methode	28
III.	Ergebnisse	29
IV.	Diskussion	45
	a. Eigene Untersuchungen	45
	b. Pathologisch-anatomische Ergebnisse	46
	c. Biochemische Aspekte	47
	d. Pathophysiologische Hypothesen	49
V.	Zusammenfassung	52
VI.	Literatur	53



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. P R O B L E M

Die Psychopharmaka entfalten bekanntlich eine Trias von vegetativen, psychischen und motorischen Symptomen, die nach REICHHARDT charakteristisch für Stammhirnaffektionen ist. Bei der Gruppe der Thymoleptica kommt es wesentlich häufiger zu vegetativen Störungen, Neuroleptica verursachen dagegen meist extrapyramidal-motorische Symptome (53).

Seit mehreren Jahren findet man im Schrifttum Berichte über extrapyramidale Hyperkinesen, die monate- oder sogar jahrelang die Medikation überdauert haben (12, 38, 45, 47, 52, 53, 62, 68). Die meisten dieser Störungen waren nach Absetzen oder Reduktion der Neuroleptica reversibel. Einige von ihnen, obgleich zwar noch medikamentös beeinflussbar, wurden als "möglicherweise irreversibel" bezeichnet (45). Die Zahlenangaben über die Häufigkeit dieser Störungen waren hingegen sehr unterschiedlich (36). H.H. MEYER teilte beispielsweise mit, daß jahrelang anhaltende, "möglicherweise irreversible" extrapyramidal-motorische Schäden in den deutschen psychiatrischen Kliniken und Anstalten insgesamt die 1 % Grenze nie überschritten und wahrscheinlich nicht einmal 1 % der Gesamtzahl aller mit Psychopharmaka behandelten Kranken erreichen dürften. Hingegen wollte DEGWITZ an einem Krankenhaus in 20,7 % der Frauen und 9,9 % der Männer sog. "terminale extrapyramidale Hyperkinesen" gefunden haben (14). Die Ergebnisse der Autoren zur Frage der disponierenden Faktoren für das Auftreten dieser Störungen waren sehr unterschiedlich. So wurde die Rolle des Alters, die Geschlechtsverteilung, die für das Entstehen der Syndrome erforderliche Dosis und das therapeutische Vorgehen nach Manifestation von Hyperkinesen widersprechend beurteilt.

Um zur Klärung dieser Fragen beizutragen und jahrelang dauernde ("möglicherweise irreversible") extrapyramidal-motorische Störungen nach Psychopharmakotherapie festzu-

stellen, wurden systematische Untersuchungen an der Neurologischen Klinik der Universität München durchgeführt.

a. PHARMAKOLOGIE

Unter der Vielzahl von Psychopharmaka gibt es ganz bestimmte Gruppen, welche zu extrapyramidalen Störungen führen können, nämlich:

1. Die Neuroleptica
2. Die ihnen chemisch verwandten Thymoleptica
3. Die Monoaminoxidasehemmer (Thymerethica)
4. Die Tranquilizer

Die Stoffgruppe der Neuroleptica spielt unter den Psychopharmaka die bedeutendste Rolle für das Auftreten von extrapyramidalen Störungen (15). Nur sehr selten führen Thymoleptica hierzu. Es sind die tricyclischen Thymoleptica (39) oder mit Phenothiazinen verwandten Strukturen, wie Dibenzodiazepin - oder Dibenzocycloheptadienpräparate (42, 53), welche gelegentlich - am ehesten bei älteren Personen - choreiforme Hyperkinesen hervorrufen (42).

Bekanntlich erhalten die Thymoleptica bei höherer Dosierung eindeutig neuroleptische Qualitäten (9, 28). Solange die Dosierung unter der neuroleptischen Schwelle liegt, ist der Anteil der entstehenden Parkinsonsyndrome entscheidend geringer (45).

Bei Neuroleptica haben diese Störungen weniger praktische Bedeutung. Das gilt auch für die Thymerethica (39) und Tranquilizer (42, 48). In einzelnen Fällen soll es unter Anwendung von hohen Dosen von Chlordiazepoxid-Derivaten zu einem medikamentösen Parkinsonismus

mit Rigor, Akinese, Hypobulie, kleinschrittigem Gang und Koordinationsstörungen gekommen sein (42). Auch sind extrapyramidale Dyskinesien im Sinne des von den Neuroleptica her bekannten Zungen-Schlund-Syndroms gesehen worden, jedoch nur bei älteren Patienten (50).

Nach ihrer chemischen Struktur unterscheiden wir verschiedene Arten von Neuroleptica (69):

1. Die Rauwolfiaalkaloide, z.B. Reserpin (Serpasil)
2. Benzochinolizinderivate, Tetrabenazin (Nitoman)
3. Phenothiazinderivate:
 - A. Phenothiazinderivate mit aliphatischer Seitenkette, z.B. Chlorpromazin (Megaphen), Laevopromazin (Neurocil), Promazin (Protactyl)
 - B. Phenothiazine mit Piperidinring in der Seitenkette = Piperidylphenothiazine, z.B. Mepazin (Pacatal), Thioridazin (Melleril)
 - C. Phenothiazinderivate mit Piperazinring in der Seitenkette = Piperazinylphenothiazine, z.B. Perazin (Taxilan), Perphenazin (Decentan), Prochlorperazin (Nipodal), Fluphenazin (Omca)
 - D. Aza-Phenothiazinabkömmlinge, z.B. Prothipendyl (Dominal), Perthipendyl (Pervetral)
 - E. Sulfoxyd-Phenothiazinderivate, z.B. Oxychlorpromazin (Secotil)
4. Thioxanthenderivate, z.B. Chlorprothixen (Truxal), Clopenthioxol (Ciatyl)
5. Butyrophenonderivate, z.B. Haloperidol (Haloperidol), Methylperidol (Luvatren)

Die verschiedenen Neuroleptica haben eine unterschiedliche "striäre Potenz" (15). Ausgeprägte Parkinson-Erscheinungen und extrapyramidale Hyperkinesen entwickeln sich relativ am leichtesten bei der Anwendung von Butyrophenonabkömmlingen oder Piperazinylderivaten des Pheno-

thiazins (53, 58).

Auch die Rauwolfiaalkaloide (Reserpin) können extrapyramidale Störungen verursachen (54). Im Laufe der Anwendung höherer Dosen von Reserpin treten bei etwa 50 % der Kranken extrapyramidale Symptome in Erscheinung (21), und zwar sowohl als Parkinsonoid als auch als extrapyramidale Dyskinesien; doch bilden sie sich nach Reduktion der Dosis schnell wieder zurück (42).

Stark wirksame Neuroleptica mit sehr großer Affinität zum extrapyramidalen System wie Fluphenazin, Perphenazin, Butyrophenonderivate, Butylperazin u.ä. sollen nach H.H. MEYER in der Langzeittherapie möglichst keine Verwendung finden (52).

Unabhängig von ihrer chemischen Konstitution zeigen die Neuroleptica grundsätzlich zwei verschiedene Wirkungskomponenten: einmal die eigentliche neuroleptische Wirkung, die als die gezielte Beeinflussung psychotischer Symptome ohne wesentliche Beeinträchtigung des Bewußtseins definiert wird (67), zum anderen den entspannenden, sedativen, schlafanstoßenden, hypnotischen Effekt.

Eine Darstellung der Verteilung vegetativer und extrapyramidal-motorischer Begleitwirkungen therapeutisch effizienter Psychopharmaka in Bezug auf die neuroleptische Wirksamkeit dieser Präparate soll die modifizierte Tabelle nach M.L. ALLERT und W. SCHMITT (1) geben.

Chemischer Name	Handelsname	Ähnlich wirkende Präparate (Handelsname)	Zunahme der neuroleptischen Wirkung (Zunahme der extrapyramidalen Störung)	Zunahme der Wirkung aufs Vegetativum
Imipramin	Tofranil	Pertofran, Insidon	↓	↑
Thioridazin	Melleril	Laroxyl		
Chlorpromazin	Megaphen Largactyl	Neurocil Truxal		
Perazin	Taxilan	Ciatyl		
Fluphenazin	Lyogen Omca	Decentan Randolec- til		
Haloperidol	Haloperidol	Triperidol	↓	↑

Wenn auch in manchen Mitteln beide Wirkungskomponenten vorhanden sind, so kann doch ganz allgemein gesagt werden, daß die antipsychotische, also die neuroleptische Wirksamkeit sich umgekehrt proportional zur hypnotischen, vegetativen verhält (66).

HAASE (66) bringt in folgender Tabelle, die hier übernommen wird, einen Überblick über die neuroleptische Potenz verschiedener Neuroleptica in Relation zu Chlorpromazin = 1 gesetzt.

Chemischer Name	Neuro- leptische Wirkung	Hypno- tische Wirkung	Durch- schnitt- liche Do- sis / die	Neuro- leptische Potenz
Perazin (Taxilan)	↓	↑	150 bis 400 mg	1/2 bis 2/3
Thioridazin (Melleril)			250 bis 600 mg	"
Prothipendyl (Dominal)			200 bis 500 mg	bis 4/5
Chlorprothixen (Truxal)			"	"
Laevomepromazin (Neurocil)			"	"
Chlorpromazin (Megaphen)			150 bis 400 mg	1
Chlorperphentixen (Ciatyl)			75 bis 100 mg	2 bis 3-fach
Prochlorperazin (Nipodal)			40 bis 80 mg	4-fach
Propericiazin (Aclept)			30 bis 60 mg	5-fach
Reserpin (Serpasil)			3 bis 6 mg	mehr als 20-fach
Fluphenazin (Omca)			"	bis 50-fach
Haloperidol			"	"
Thiopropazin (Majeptil)			"	"
Triperidol			0,7 bis 1,8 mg	über 200-fach

Neuroleptica mit hoher neuroleptischer Potenz sind, wie aus vorangehender Tabelle ersichtlich, die piperazinhaltigen Phenothiazine und Butyrophenone. Diese sind besonders für extrapyramidale Begleiteffekte verantwortlich (52).

Als die neuroleptische Schwelle bezeichnet HAASE die allererste Manifestation extrapyramidal-motorischer Erscheinungen in Form feinmotorischer Hypokinese, die sich in der Handschrift zeigt, und zwar in Schriftversteifung, -einengung, -verkleinerung und verminderter Rechtschrägheit und -läufigkeit (28).

Erkennbar ist weiterhin psychisch die neuroleptische Schwelle durch ausgeprägte Reduzierung des psychoenergetischen Niveaus ohne Beeinträchtigung des Bewußtseins, sowie der Kritik und Urteilsfähigkeit (29). Die Überschreitung dieser neuroleptischen Schwelle ist nach HAASE (28) nur in bestimmten Fällen notwendig und erlaubt. Für den therapeutischen Effekt der Droge sind nach Ansicht mehrerer Autoren die groben extrapyramidal-motorischen Symptome nicht ausschlaggebend (5, 28, 56). HAASEs Erfahrungen zufolge läßt sich die gleiche therapeutische Wirkung auch mit neuroleptischen Präparaten erreichen, die nur feinmotorische, in der Handschrift erkennbare, extrapyramidal-motorische Symptome auslösen. Unterhalb der neuroleptischen Schwelle haben die Neuroleptica nur eine mild sedierende Tranquilizer- und antidepressive Wirkung (28). Die neuroleptische Wirkung ist nach HAASE an die neuroleptische Potenz des Mittels gebunden. Dieser räumt ein, daß sich für die hochpotenten Neuroleptica mit stärkerer Affinität zum extrapyramidalen System seltener eine Dosierung finden läßt, die zwar therapeutisch optimal, jedoch den Patienten nicht durch grobe extrapyramidale Symptome belastet (28). H.H. MEYER betrachtet die Handschriftmethode von HAASE als eine zwar recht exakte, in der praktischen Durchführung im

klinischen Betrieb doch recht mühevoll Methode (53).

Die Überschreitung der neuroleptischen Schwelle wird sich bei hochgradigen psychomotorischen und katatonen Spannungszuständen, bei Wahnideen und Halluzinationen wohl nicht vermeiden lassen, während man z.B. bei gequälten Depressionen, abnormen Erlebnisreaktionen, chronischen Verläufen der Schizophrenie ohne große Erlebnisreaktion und ähnlichen Zuständen unterhalb der Schwelle bleiben kann (66).

In diesem Zusammenhang sollen auch die interessanten Ergebnisse über extrapyramidale Nebenwirkungen von W. KNOPP, R. FISCHER, J. BECK und A. TITTELBAUM Erwähnung finden. Die Autoren stellten Empfindlichkeitsprüfungen gegenüber Chinin bei 70 schizophrenen Frauen zur Erkennung von extrapyramidalen Störungen an und folgerten, daß ein Ansteigen der Empfindlichkeit gegenüber Chinin auch eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Phenothiazinen bedeutet (44).

b. DIE VERSCHIEDENEN ARTEN DER DURCH PSYCHOPHARMAKA HERVORGERUFENEN STÖRUNGEN

Es lassen sich insgesamt drei große Gruppen von Begleiterscheinungen und Störungen bei der Therapie mit Psychopharmaka unterscheiden:

1. Störungen des vegetativen Nervensystems und anderer Organe und Systeme
2. Psychische Störungen
3. Extrapyramidale Störungen

Die extrapyramidalen Störungen werden nach H.H. MEYER folgendermaßen unterteilt (53):

1. Extrapyramidale Reizsyndrome (z.B. Akathisie)

2. Hypokinetisch-rigides Syndrom
3. Syndrom des extrapyramidalen Tremors
4. Hyperkinetische Syndrome (choreatisch, ballistisch, athetotisch, torsionsdystonisch, myoklonisch)
 - a. auf Kopf und Schultergürtel beschränkt
 - b. allgemein
5. Extrapyramidale Paroxysmen

Während man die Gruppen 1 bis 3, in der Einteilung H.H. MAYERs, nicht als Nebenwirkungen, sondern zumindest als unvermeidlichen Bestandteil der neuroleptischen Therapie ansehen muß, gehören die hyperkinetischen Syndrome und die extrapyramidalen Paroxysmen zu den echten Nebenwirkungen. Sie haben mit dem "therapeutisch erwünschten neuroleptischen Syndrom" (15) nichts mehr zu tun.

Die Reihenfolge des Auftretens von extrapyramidalen Störungen ist nicht immer die gleiche. Oft beginnen die Beschwerden mit Zuständen von unbeherrschter Unruhe - bisweilen fast ausschließlich in den Beinen (30) - sog. "restless legs" oder Akathisie. Auch verspüren die Patienten häufig einen Drang zu ständiger Bewegung. Dieser Zustand wird als Tasikinesie bezeichnet (53). Die Kranken müssen andauernd herumlaufen, sind unfähig still zu stehen. Der Körper wird beim Stehen vorwärts, rückwärts oder zur Seite bewegt, während das Gewicht ständig von einem Fuß auf den anderen verlagert wird. Manchmal zeigen sie auch rhythmische Bewegungstereotypien, die sich in Schaukelbewegungen offenbaren.

Die Akathisie tritt bei etwa 21 % der neuroleptisch Behandelten auf (4), oft bereits in den ersten Tagen, aber auch erst nach monatelanger Medikation (49), nach SCHEID (61) aber durchwegs erst nach einer zweiwöchigen Behandlung. Patienten im mittleren Alter und Frauen dominieren (62). Nicht selten ist eine Schlaflosigkeit die Begleit-

erscheinung der Akathisie. Gelegentlich treten bei dieser Störung bereits Myoklonien auf, oder es deutet sich schon ein hypokinetisch-rigides Syndrom an, dessen erste Anfänge sich durch die Handschriftproben nach HAASE eruieren lassen (28, 53). Besonders häufig wird die Akathisie bei Anwendung von stark neuroleptischen Mitteln gesehen. Von Fall zu Fall kann sie so schwer sein, daß die Behandlung abgebrochen werden muß (65). An dieses Syndrom schließt sich meist der extrapyramidale Tremor an:

Er imponiert als typischer Ruhetremor hauptsächlich an den Extremitäten, z.B. Pillendreher. Der extrapyramidale Tremor wird auch am Rumpf und an der Zungen- und Lippenmuskulatur beobachtet (53). Das Syndrom ist häufig mit dem hypokinetisch-rigiden verbunden (53):

Das hypokinetisch-rigide Syndrom, auch als "psychomotorischer Parkinsonismus" (28), "medikamentöser Parkinsonismus", "Parkinsonoid" oder "akinetisch-abulisches Syndrom" (in den Fällen, in denen auch die Willensimpulse erstarren) bezeichnet (22), wird durch die Einschränkung aller zweckgerichteten Bewegungen, auch der Mitteilungs- und Ausdrucksbewegungen und Hypo- bzw. Amimie charakterisiert. In manchen extremen Fällen kommt es zu völliger Erstarrung und Bewegungsunfähigkeit. Die Symptome, wie Hypokinese mit Mangel an Spontanbewegungen, kleinschrittiger Gang, gebeugte Haltung, Maskengesicht, Rigor mit Zahnradphänomenen, grobschlägiger Tremor, Salbengesicht und Propulsionen (22, 42) werden selten zusammen angetroffen. Oft deutet nur ein einzelnes auf die Beeinflussung des extrapyramidalen Systems hin (42, 57). Häufig sieht man beim ausgeprägten medikamentös bedingten Parkinsonismus Akinese und Musklerigidität, während der charakteristische Antagonistentremor fehlen kann (54).

Das hypokinetisch-rigide Syndrom wird von manchen Kranken bei stärkerer Ausprägung als sehr lästig empfunden, vor allem durch die verminderte Beweglichkeit. Der Ver-

gleich mit einer "chemischen Zwangsjacke" ist hierfür recht zutreffend.

Allerdings unterscheidet sich der medikamentös ausgelöste Parkinsonismus nach AYD (4, 64) vom echten Parkinsonismus folgendermaßen:

Echter Parkinsonismus:

Tremor 50 %, Rigidität 30 %, Beeinträchtigung der motorischen Aktivität 10 %, Ermüdbarkeit, Depression und Verlangsamung der motorischen Aktivität in 8 %.

Medikamentös bedingter Parkinsonismus:

Muskelrigidität, Beeinträchtigung der normalen assoziierten Bewegungen und Zahnradphänomene 65 %, Tremor 60 %, in 35 % der Fälle ist er ihr erstes Symptom. Der Tremor beschränkt sich zu Beginn auf ein Glied oder einen Gliedabschnitt der oberen Extremität. Dysarthrie, Dysphagie, Speichelfluß und Geifern sind selten frühe Anzeichen von Parkinsonismus. Nach AYD (4) klagen die Patienten mit einem Parkinsonoid über Schwäche, Paraesthesien, rheumatische Beschwerden und Gelenkschmerzen.

Was die Disposition betrifft, so neigen besonders Frauen zum hypokinetisch-rigiden Syndrom (3, 15, 42, 62). Ebenso werden - nach der Meinung der Mehrzahl der Autoren - ältere Menschen bevorzugt betroffen (24, 62, 63), gleichfalls Personen mit cerebralem Gefäßleiden und auch cerebral geschädigte Kinder (26). Eine erbliche Veranlagung soll dabei ebenfalls eine Rolle spielen (34, 42). Das Auftreten des hypokinetisch-rigiden Syndroms ist von der Dosis (31, 62) und in geringerem Maße von der Dauer der Behandlung abhängig (62). Bei hochpotenten Neuroleptica, wie es die piperazinsubstituierten Phenothiazinderivate und Butyrophenone sind, findet sich das Syndrom eindeutig häufiger (42, 62).

In der Regel tritt es innerhalb der ersten zwei Monate

auf, manchmal schon nach wenigen Tagen nach Therapiebeginn, nach HIPPIUS (31) nicht vor der zweiten bis dritten Behandlungswoche. Es soll bei den hochpotenten Neuroleptica in über 30 % der Fälle vorkommen (26, 42). Andere Autoren (17, 42) geben einen Wert von maximal 66 % der neuroleptisch Behandelten an - FREYHAN (24) findet 10 % hypokinetisch-rigide Syndrome nach Chlorpromazinthherapie, HÄFNER (45) bei 5 % der Reserpin- und 4 % der Chlorpromazinbehandelten.

Die beiden Syndrome, die echte Nebenwirkungen darstellen (53, 15) - solange der Parkinsonismus nicht zu stark ausgeprägt und deshalb belassen wird - sind die extrapyramidalen Paroxysmen und hyperkinetischen Syndrome:

Extrapyramidale Paroxysmen werden in der Literatur auch als "akute paroxysmale Dyskinesien", "dyskinetische Reaktionen", "Zungen-Schlund-Syndrom", "hyperkinetisch-dystones Syndrom", "excitomotorische Syndrome" (46), "excitomotor attacks", "acute dystonic reaction" bezeichnet (8, 20, 28, 31, 45). Sie beginnen bisweilen mit gewissen Mißempfindungen im Bereich der Muskelpartien, die später befallen werden, jedoch können sie auch plötzlich und ganz überraschend ohne Vorboten auftreten (53). Betroffen ist besonders die Gesichts-, Hals-, Schlund- und Zungenmuskulatur (42), die Extremitätenmuskulatur (25) wird seltener in Mitleidenschaft gezogen (25). Je älter der Patient ist, desto mehr scheinen sich die extrapyramidal-motorischen Symptome auf die Muskeln des Nackens, des Gesichts, der Zunge und der oberen Gliedmaßen zu beschränken (45). Darüberhinaus kann es neben Erscheinungen im Zungen-Schlund-Bereich mit Vorstrecken der Zunge (Zungen-Schlund-Syndrom), Fletschen der Zähne, deutlicher Tonuserhöhung der Masseteren (im Sinne eines Trismus) und der Kau-, Schlund- und Mundbodenmuskulatur zum Ophistotonus kommen (25, 53).

Hyperkinesen im Bereich der Augenmuskulatur äußern sich in typischen Blickkrämpfen und Schauanfällen, in Blindzelkrämpfen und Lidverschuß (42, 53).

Manchmal sind die Patienten durch torsionsdystone Kopfdrehungen, torticollisartige Bewegungsabläufe, tonisches Mundsperrn behindert (25, 52). Häufig zeigen die Patienten nebenher vegetative Begleiterscheinungen, wie Schwitzen, Blässe und auch Tachykardien (45). Die Ausprägung des Syndroms ist zweifellos sehr verschieden. Es kann aus harmlosen Zuckungen bestehen, aber auch bedrohliche Ausmaße annehmen. So werden Dysarthrien ebenso beobachtet wie krampfartige Beschwerden im Epigastrium und der Thoraxmuskulatur und maximale tetanusartige Spastizität (25). Außerdem wird dieses Syndrom für den Angehörigen nicht nur sehr entstellend empfunden, es ist für die Kranken selbst höchst lästig und oft sehr schmerzhaft. Nach der Besserung der Beschwerden geben die Patienten oft an, daß sie sich erheblich geängstigt hätten (45).

Lebensgefährlich ist das Syndrom dann, wenn es zu myoklonischen Zuckungen des Diaphragmas kommt (53). ALLERT beschreibt solch einen Patienten, bei dem es nur nach einer kurzzeitigen Einnahme eines Fluphenazinpräparates (3 Tage lang täglich 2 mg, Gesamtdosis 6 mg) zu einem lebensbedrohenden Zustand mit Aussetzen der Atmung und Bewußtseinstörung gekommen ist. Durch mehrere Injektionen von Coffein und Absetzen des Neurolepticums läßt sich allerdings diese Beeinträchtigung in kurzer Zeit beheben (45). Eine bewußt niedrig gehaltene Dosis kann solch ein Auftreten von lebensgefährlichen Störungen nicht verhindern, wie ENGELMEIER, ALLERT, PAULEIKOFF berichten (1, 45).

Es wird somit gefordert, daß Präparate mit hoher neuroleptischer Potenz nur beim psychotischen Patienten oder sonst in Ausnahmefällen unter strengsten

klinischen Kriterien appliziert werden sollen, nicht aber zur Behandlung von sog. vegetativen Dystonien (1, 45).

Die excitomotorischen Paroxysmen werden oft verkannt und Patienten als sog. Notfälle mit der Diagnose wie "Encephalitis", "Tetanus", "Epilepsie", "Hirntumor" und ähnlichem in die Klinik eingewiesen (52). In der Literatur finden sich deshalb vereinzelte Fälle, in denen über längere Zeit anhaltende Krampfstände über eine Aspirationspneumonie oder über die Dekompensation eines geschädigten Herzens zum Tode geführt haben (15). Diese werden von HIPPIUS (37) als initiale hyperkinetische Störungen bezeichnet, weil sie kurz nach Therapiebeginn auftreten; sie sind durch langsames Absetzen des Medikaments fast immer in wenigen Tagen zu beseitigen (26, 53). Die Störungen sind deutlich mittelabhängig, nicht mittelüberdauernd wie die hypokinetisch-rigiden Zustände (26, 53). In Notfällen kann durch Applikation von Coffein, aber auch durch parenteral verabreichte hochdosierte Akinetongaben (59), zentral wirkende Anticholinergica wie Biperiden (37), Atosil (55), Aturbal (31) oder Calcium (53) schnell geholfen werden (26, 53). Prophylaktisch sollte dann das Mittel, meist ein Antiparkinsonmittel, nach Absetzen der Psychopharmaka noch für einige Tage gegeben werden, da bis zum Ausscheiden der Droge noch eine gewisse Zeit vergeht (15). Andererseits können die Störungen stunden- und unter Umständen tagelang anhalten, wenn sie nicht richtig behandelt werden (53).

Hochpotente Neuroleptica bewirken relativ leichter ein Auftreten von extrapyramidalen Paroxysmen (15, 25, 26, 42). Die Dosis selbst hat keine Bedeutung, da die Störungen bereits in den ersten Behandlungstagen schon bei geringer Dosis auftreten, oft gleich nach dem Beginn der Therapie oder nach zwei- bis viertägiger Behandlung (4). Eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts soll hier, nach Ansicht mehrerer Autoren, nicht bestehen (31,

42, 55, 67). Dem steht die gegensätzliche Meinung anderer Verfasser gegenüber (28). HÄFNER nimmt eine unterschiedliche Disposition der Geschlechter nicht an (45). Bemerkenswert ist aber auch, daß vorwiegend jüngere Patienten, sowohl mittlere Jahrgänge zwischen dem 16. und 20. Lebensjahr, seltener bis zum 30. Lebensjahr, extrapyramidale Paroxysmen aufweisen (45). Organisch Hirngeschädigte sind angeblich besonders gefährdet (66). Andere Autoren (17) sehen ihren Untersuchungen zufolge einen Zusammenhang zwischen paranoid-halluzinatorischen Schizophrenien und Häufung von extrapyramidal-motorischen Paroxysmen. Körperbau und Lebensalter sind ihren Ergebnissen nach nicht wesentlich. Die Häufigkeit der Manifestation des Syndroms nach Neurolepticabehandlung differiert in der Literatur weitgehend: 10 % bei WAGENSOMMER (42), bei AYD (4) 28 % und bei HÄFNER (45) 1,5 %.

Erwähnt werden soll, daß Häfner von zwei Fällen berichtete, bei denen sich extrapyramidale Paroxysmen, im Gegensatz zur sonstigen Entstehungsweise, kurz nach Therapiebeginn aus einem hypokinetischen Parkinsonsyndrom entwickelten (45).

Einen negativen therapeutischen Effekt stellen ebenfalls die sog. "späten Hyperkinesen" dar (37). Sie können sich, im Gegensatz zu den "frühen Hyperkinesen", welche gleich nach Therapiebeginn entstehen, nach mehrmonatiger bis mehrjähriger Behandlung mit hochpotenten Neuroleptica entwickeln. Sie sind sehr schlecht zu behandeln (37). Normalerweise treten diese Störungen erst nach Absetzversuchen oder nach einer stärkeren Dosisverminderung auf (12).

DEGKWITZ und WENZEL (13) beschreiben diese an choreatische Hyperkinesen erinnernden Bewegungen, die aber keinen anfallsartigen Charakter zeigen (11), genauer: Meist

beschränken sich diese Störungen, gegensätzlich zur Chorea, auf den oralen Bereich. Die übrigen Gesichtspartien weisen eine Hypo- bzw. Amimie auf. Nur in besonders schweren Fällen beziehen die grotesken oralen Hyperkinesen die übrigen Gesichtspartien mit ein. Die Zunge wird - wie bei den extrapyramidalen Paroxysmen - im Munde hin- und hergewälzt und manchmal rhythmisch hervorgestreckt. Kau- und Schmatzbewegungen können diese Vorgänge begleiten. Meist ist die Atmung unregelmäßig. Bei anderen Patienten kann der Kopf abwechselnd gesenkt und in den Nacken geworfen werden. Rhythmische Schaukelbewegungen des Körpers, bei welchen besonders Rumpf und Becken betroffen sind, werden ebenfalls beobachtet. Sogar ein Hemiballismus der Hände und Füße tritt manchmal auf.

Im Bereich der Extremitäten finden sich neben den Hyperkinesen auch Hypokinesen. So beschreiben DEGWITZ und WENZEL bei einigen Kranken choreiforme Hyperkinesen in manchen Fingern und Zehen, andererseits werden bei diesen die Arme beim Gehen kaum mitbewegt. Manchmal läßt sich ein Rigor feststellen.

Schwere Fälle charakterisieren sich dadurch, daß die Hyperkinesen weiter proximal in den Extremitäten auftreten. Besonders auffallend ist die Sterotypie der Bewegungen. Den Bewegungen fehlt das Spielerische der choreatischen Bewegungsstörung. Es ergibt sich eine Ähnlichkeit von langfristig mit Neuroleptica Behandelten mit alten Choreatikern, bei denen gleichfalls das Spielerische in den Bewegungen vermißt wird. Dies trifft jedoch nur zu, sobald diese Kranken sich in Ruhe befinden. Bei willkürlicher Innervation zeigen sich bei der normalen Chorea die typischen choreatischen Hyperkinesen, wogegen bei den langfristig mit Neuroleptica Therapierten diese Bewegungen in den betreffenden Körperregionen aufhören. Erklären läßt sich damit, daß öfters bei Visiten nicht sehr ausgeprägte Hyperkinesen übersehen werden (13).

Weiterhin ist von Bedeutung, daß die Hyperkinesen, z.B. bei Willkürbewegungen mit den Händen, dort aufhören, sich jedoch im Mundbereich intensivieren. Umgekehrt lassen sich Hyperkinesen in den Akren durch intentionale Wälzbewegungen der Zunge verstärken. Erregung verursacht eine Steigerung der Hyperkinesen. Bei den 274 Fällen, die DEGWITZ und WENZEL beobachtet haben, finden sich die hyperkinetischen Störungen vorwiegend im oralen Bereich und an den Fingern und Zehen (13).

Diese Hyperkinesen sind - wenn auch nach der Zeitdauer von wenigen Monaten - rückbildungsfähig. Sie bezeichnet H.H. MEYER als chronische extrapyramidale Störungen. Allerdings darf nach dem gegenwärtigen Stand des Wissens angenommen werden, daß unter diesen chronischen Hyperkinesen einige bis zum Lebensende bestehen bleiben, also "terminale", "irreversible" Veränderungen darstellen (53). H.H. MEYER teilt die extrapyramidalen Nebenwirkungen, zeitlich gesehen, wie folgt ein (53):

1. Akute Störung: Schnell verlaufend, unter gleichzeitiger Einwirkung des Medikaments, häufig
2. Chronische Störung: Langanhaltend, bleibt nach Absetzen des Medikaments noch längere Zeit bestehen, ebenfalls häufig

und

3. "Möglicherweise irreversible Störung": Nicht umkehrbar, d.h. endgültig, sehr selten, allgemeine hyperkinetische Syndrome und extraparamidale Paroxysmen

Leider wird im Schrifttum nicht, so wie H.H. MEYER es in seiner Unterteilung zum Ausdruck bringt, zwischen chronischen und "möglicherweise irreversiblen" Störungen unterschieden. Das bringt erhebliche Unsicherheiten und Fehlinformationen für den Therapeuten mit sich (14, 53).

Wie bereits einleitend zitiert, findet H.H. MEYER in seinem Krankengut 1 % sog. "möglicherweise irreversibler"

Störungen. Jene extrapyramidalen Hyperkinesen und Paroxysmen sieht er als "möglicherweise irreversible" Störungen an, die nach Absetzen der Psychopharmaka und Einleiten einer entsprechenden Therapie, nach einem Jahr oder später, in immer gleicher oder in abgeschwächter Form bestehen (53).

Daß extrapyramidale Hyperkinesen auch nach sechs Jahren noch rückbildungsfähig sind, erwähnt G. LAFORA in einer Arbeit (47): Von zwei Patienten mit Hyperkinesen von vermutlich irreversiblen Charakter konnte eine Patientin als gesund und arbeitsfähig bezeichnet werden. Sechs Jahre lang nach Absetzen der Phenothiazine und Gabe von Meprobramat, Librium und Mestinon bildeten sich die extrapyramidalen Störungen wieder zurück. Im anderen Falle besserte sich der Zustand auch sechs Jahre nach Absetzen der Therapie noch nicht.

Auch SCHMIDT (62) berichtet von fünf Fällen von extrapyramidalen Störungen, die sich erst nach dem Zeitraum von fünf Monaten bis zu vier Jahren zurückbildeten.

Mehrere Autoren beschrieben "möglicherweise irreversible" Störungen, so UHRBRAND und FAURBYE (68) elf Fälle nach Langzeittherapie mit Psychopharmaka. 1959 waren es BROUSSELLE, ROSIER, SIGWALD, BOTTIER et al., die von mehreren Kranken mit bis zu einem Jahr andauernden extrapyramidalen Syndromen berichteten (53).

DRUCKMANN (45) hatte bei vier von seinen Kranken nach Absetzen der Psychopharmakamedikation noch langandauernde und gegen Antiparkinsonmittel resistente Hyperkinesen beobachtet.

1964 beobachtete HADDENBERG "hyperkinetische Dauersymptome", die sich trotz Absetzen der Neuroleptica nicht oder nur wenig zurückbildeten. Andersartige etwaige degenerative Leiden konnten ausgeschlossen werden (45).

Allert wiederum erwähnte im Schrifttum einen Fall von

einem jungen Studenten, der 1 1/4 Jahre lang Fluphenazin eingenommen hatte, daraufhin torsionsdystonische Hyperkinesen entwickelte und erst nach sechs Monaten, nach Absetzen der Medikation als geheilt entlassen werden konnte (45).

1966 stellten CHATEAU, FAU, GROSLAMBERT und PERRET eine 27-jährige Patientin mit durch Neuroleptica bedingtem Torticollis spasticus von vermutlich irreversiblen Charakter vor (7).

HOFF und HOFFMANN (1967) (38), die bei 10.000 längerdauernd mit Neuroleptica Behandelten Untersuchungen anstellten, konnten bei 0,46 % der Fälle ein "persistierendes extrapyramidales Syndrom" sehen. Dabei schwankten jedoch die Angaben der beteiligten Kliniken von 0 % bis zu 8 %. Nach Absetzversuchen bei 190 Kranken kam es bei 10 % zu extrapyramidalen Erscheinungen. Eine Aussage, wie viele Patienten von diesen "möglicherweise irreversible" Störungen hatten, konnte nicht gegeben werden, da die Kranken nur für wenige Tage, beziehungsweise Wochen, therapiefrei zu halten waren.

HIPPIUS sprach bei einer Studie von langfristig, vorzugsweise mit Perazin behandelten ambulanten Patienten von 4 % sog. "späten extrapyramidal-motorischen Hyperkinesen" (36).

Für die Manifestation von Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie konnte er keine Abhängigkeit vom neuroleptischen Wirkungsquantum erkennen. Männliche Patienten waren häufiger beteiligt. Eine Individualdisposition soll aber die größte Rolle für das Auftreten dieser Störungen spielen (36).

CRANE hingegen konnte nach 1- bis 2-jähriger hochdosierter neuroleptischer Therapie häufiger Dyskinesien ermitteln (10).

Hierzu widersprüchliche Ergebnisse veröffentlichte ED-

WARDS (18): Cerebrale Vorschädigungen seien bei Patienten mit persistierenden oralen Dyskinesien häufiger vorhanden.

Nach von ECKMANN (16) durchgeführten Absetzversuchen ergaben sich 4,7 % neuroleptisch bedingte Hyperkinesen. Die Patienten mit Hirnschäden zeigten jedoch gegenüber anderen Krankheitsgruppen keine häufigeren Entzugerscheinungen im Sinne persistierender Hyperkinesen. In 2,9 % der neuroleptisch Behandelten waren persistierende Hyperkinesen vorhanden.

Von anderer Seite wurde behauptet, daß bei cerebrally geschädigten Kranken die hyperkinetischen Dauererscheinungen bevorzugt vorkämen. Bei mit Psychopharmaka behandelten cerebrally Geschädigten müsse deshalb vorsichtig dosiert werden (35).

Einen Zusammenhang von Arteriosklerosis cerebri und familiärer Belastung machten HOFF und HOFFMANN geltend (38).

HADDENBROCK äußerte die Vermutung, daß die Kombination einer großen Elektrokrampfserie mit sich unmittelbar danach anschließender neuroleptischer Behandlung, besonders bei älteren Frauen, den Boden für eine sich erst später äußernde Hyperkinese bereite (45).

Als konstitutionelle Faktoren für das Auftreten von langandauernden, eventuell irreversiblen extrapyramidal-motorischen Störungen gab HADDENBROCK (45) ebenso wie ALLERT (2) ein höheres Lebensalter an. ALLERT (2) fand eine Bevorzugung von älteren Menschen über 50 Jahre. Auch das weibliche Geschlecht sei häufiger betroffen (45).

OESTERREICH (54) nannte als wesentliche Ursache für langandauernde chronische Hyperkinesen die individuelle Unverträglichkeit mancher Präparate. GIRKE und ZIOLKO (25) vermuteten eine spezifisch striäre Schwäche. Daneben könnte eine genetische Disposition eine Rolle spielen (3).

Wieder andere Untersucher, DEGKWITZ, LUXEMBURGER, WENZEL, BINSACK und HERKBERT veröffentlichten die Ansicht, daß weder Vorschädigungen des Gehirns, noch die Behandlungsdauer und das in der Zeiteinheit verabreichte Wirkungsquantum oder eine zusätzliche Medikation einen Zusammenhang mit langandauernden hyperkinetischen Störungen erkennen ließen (12).

Weibliches Geschlecht und höheres Lebensalter zeigten häufiger langandauernde extrapyramidale Störungen (43). Bei 40 % ihrer Patienten mit persistierenden Hyperkinesen zeigten die Störungen eine Rückbildungstendenz, bei 10 % verstärkten sie sich und bei 50 % blieben die Hyperkinesen unverändert bestehen (43).

Bei einem Patientengut von 755 Kranken in der Klinik und 100 im Altersheim fanden HEINRICH, WEGENER und BENDER bei 12,3 % der Männer und 20,2 % der Frauen, die langfristig mit Neuroleptica behandelt wurden, "späte extrapyramidale Hyperkinesen". Weder eine Altersdisposition, noch cerebrale Vorschädigungen ließen sich ermitteln. Von Wichtigkeit war lediglich das verabreichte neuroleptische Wirkungsquantum (32).

In der Frage, wie man bei Psychopharmakatherapie vorgehen müsse, um "möglicherweise irreversible Störungen" zu vermeiden, differierten die Antworten der Autoren sehr.

Zur Prophylaxe empfiehlt H.H. MEYER das Ein- und Ausschleichen mit Psychopharmaka (53). Bei extrapyramidalen Störungen, die sich nicht rasch mit Antiparkinsonmitteln beherrschen ließen, forderte er ein Umsetzen, schließlich ein Absetzen der Therapie (53).

Eine Kombinationsbehandlung mit anderen Psychopharmaka sei nach KANIG (53) unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen durchzuführen. Allerdings sollte sie dann - so HIPPIUS - keinesfalls abrupt, sondern ausschleichend beendet werden (35).

Ist es erforderlich, in akuten Notzuständen hohe Dosen zu verabreichen, so müssen sie aber in den darauffolgenden Tagen wieder reduziert werden (53). Hochpotente Psychopharmaka sollten jedoch nicht für die Langzeittherapie Verwendung finden, sondern nur zur Behandlung akuter Schübe und akuter Psychosen (53).

Dagegen unterstreichen HEYE, SCHMIDT und PFEIFFER, daß niedrige Dosen eines hochwirksamen Neurolepticums eher gesteigerte Nebenwirkungen erwarten ließen (33).

Die Therapie der chronischen, bzw. "möglicherweise irreversiblen" extrapyramidal-motorischen Störungen ist außerordentlich mühevoll: Besser sei es, nach SCHMIDT et al., den Therapieverlauf zu unterbrechen und das schädliche Mittel früh zu entfernen, statt andere Psychopharmaka weiterzuverordnen (62).

Dagegen schlug HIPPIUS vor, die neuroleptische Therapie weiterzuführen; denn nur dadurch könnten diese späten Hyperkinesen überhaupt gemildert werden (37).

DITHFURTH führte dazu aus, daß man die Störung, die durch jahrelange Schädigung des Striatums bei ständiger Neurolepticaeinnahme entstanden ist, zwar durch Weitergabe und Dosiserhöhung des Neurolepticums überdecken könne, die Störung sei dabei jedoch nicht verschwunden. DITHFURTH verlangte deshalb die routinemäßige Anwendung von Antiparkinsonmitteln zur Neurolepticatherapie, um die Entwicklung dieses Schädigungstyps vorzubeugen (15).

Die Antiparkinsonmittel, die sonst für die kurz nach Therapiebeginn auftretenden frühen extrapyramidalen Hyperkinesen gegeben werden, zeigen, nach Meinung der Mehrzahl der Autoren, bei den chronischen (späten) extrapyramidal-motorischen Störungen keinen Erfolg (16, 37, 47, 59).

Von ECKMANN (16) durchgeführte Versuche über die Behandlungsmöglichkeit persistierender Hyperkinesen nach Ab-

setzen der ursprünglichen Neuroleptica, erbrachten das Resultat, daß nur durch die Weitergabe eines Neurolepticums (Forit) ein Rückgang der Hyperkinesen erzielt werden konnte.

Akinetontabletten, Atosiltropfen, subcutane Coffein-Injektionen, Cogenitin, Ponalid retard, Mephenamin, Artane, Tremarit, Deseril retard waren therapeutisch erfolglos. Bei Anwendung von Akineton i. v. oder Atosil i. m. gingen die Hyperkinesen für die Zeit von zwei bis vier Stunden zurück, traten aber nach 2 Wochen in unverminderter Stärke wieder auf. Wurde Dopoman-HCl verabreicht, so reduzierten sich bei dieser Therapie die Hyperkinesen bis auf einen Tremor. Nach einiger Zeit zeigten sie sich wieder in der alten Stärke.

HIPPIUS (37) berichtete, daß L-Dopa Applikation bei Patienten mit medikamentös bedingten choreatischen Syndromen zur Intensivierung der Symptome führen könne.

Faktoren, die das Auftreten langfristiger und "möglicherweise irreversibler" Störungen begünstigen - nach H.H. MEYER (52, 53) - sind monate- bis jahrelange Therapie mit stark wirkenden Psychopharmaka, die meist überdurchschnittlich dosiert werden. Eine abrupt wechselnde hohe Dosierung, wie plötzliches Absetzen oder rasches Umsetzen, soll nach seinen Erfahrungen die Gefahr des Auftretens von Hyperkinesen, eventuell sogar vor irreversiblen, erhöhen.

Die Ansichten über die therapeutischen Maßnahmen nach langfristig applizierten Neuroleptica und dem Auftreten von chronischen extrapyramidalen Störungen, gehen wie die Frage nach den disponierenden Faktoren für das Entstehen solcher Schäden bei den einzelnen Verfassern sehr weit auseinander. Hierfür kann kein gemeinsamer befriedigender Nenner gefunden werden.

II. M E T H O D E

Sämtliche Krankengeschichten von den in der ehemaligen Nervenlinik der Universität München stationär behandelten Patienten der Jahrgänge 1968/69 wurden durchgesehen und diejenigen Kranken, die extrapyramidal-motorische Störungen zeigten, festgestellt. Daraufhin wurden die Krankenakten der extrapyramidal-motorisch Gestörten genauestens geprüft und die Ätiologie der Störung ermittelt.

Unter den Kranken mit extrapyramidal-motorischen Störungen gab es auch einige, die einen Zusammenhang des Auftretens der extrapyramidalen Symptome mit Psychopharmakotherapie erkennen ließen:

Diese Krankengeschichten wurden eingehend geprüft und Kranke mit langfristigen extrapyramidalen Störungen ausgesondert. Vier Patienten fanden sich mit länger als einem Jahr dauernden Hyperkinesen, die in Verbindung mit der Applikation von Psychopharmaka standen.

Schließlich wurden drei Patienten - eine Patientin war bereits in der Zwischenzeit verstorben - angeschrieben und um Ausfüllen eines Vordruckes gebeten, bei dem die Patienten ihre möglicherweise noch vorhandenen Störungen beschreiben und Auskunft über den bisherigen Verlauf und die Medikamenteneinnahme mit daraufhin eventuell erfolgender Besserung der Symptomatik geben sollten.

Die Gesamtzahl der mit Psychopharmaka Behandelten - etwa 4.500 Patienten in beiden Jahren 1968/69 - ergab sich durch Prüfung der Diagnosen, die in den Krankenhaltbüchern dieser Jahre vermerkt waren. Insgesamt wurden 1968: 1.757, 1969: 1.870 Männer und 1968: 1.427, 1969: 1.414 Frauen, zusammen 6.468 Patienten stationär behandelt.

III. E R G E B N I S S E

Unter den 6.468 stationär in der Nervenklinik Behandelten der Jahre 1968 und 1969 traten bei folgenden Patienten extrapyramidal-motorische Störungen auf.

Eine Übersicht über ihre Anzahl und die Genese der extrapyramidal-motorischen Störungen soll diese Tabelle geben.

Ätiologie der Störung	Krankenblattnummern		Gesamtzahl
	Frauen	Männer	
Vaskulär bedingt	1968: 503; 560; 714; 1001; 1251	1968: 8; 138; 377; 446; 579; 695; 946; 984; 1344; 1419; 1617	28
	1969: 361; 716; 825; 1337	1969: 242; 376; 772; 845; 1084; 1290; 1407; 1484	
Hereditär	1968: 284; 1271	1968: 251; 437; 1114	8
	1969: 906; 913; 1205		
Traumatisch (frühkindlicher Hirnschaden)	1968: 708		2
	1969: 161		
Postencepha- litisch	1968: 124; 956		6
	1969: 476; 798	1969: 1335; 1420	
Stoffwechsel- störung (Morbus Wilson)	1968: 350	1968: 342; 638	4
	1969: 456		

Intoxikationen (Alkohol, Medikamente, keine Psychopharmaka)	1968: 319 ----- 1969: 307		2
Unklar, jedoch kein Hinweis auf Psychopharmaka	1968: 386; 632; 675 ----- 1969: 749	1968: 6; 76; 644; 950; 1487 ----- 1969: 198	10
Andere Ursachen (Hypoxämie)	1969: 291	1969: 1001	2
Durch Psychopharmaka bedingt	1968: 510; 878 ----- 1969: 221; 467; 968; 1101	1968: 535; 602; 1669 ----- 1969: 53; 979; 1612	12

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, konnten in den beiden Jahren 1968/69 bei einer Gesamtzahl von etwa 4.500 mit Psychopharmaka Behandelten 12 größere extrapyramidal-motorische Störungen ermittelt werden, die bis auf vier nur kurzfristig bestanden. Vier Patienten haben nach der Definition von H.H. MEYER (52, 53) "möglicherweise irreversible" extrapyramidal-motorische Störungen, es sind die Patienten mit der Krankenblattnummer 602/68, 1612/69 und die zwei Patientinnen Nr. 968/69 und 1101/69.

Diese vier Patienten mit langfristigen, "möglicherweise irreversiblen" extrapyramidal-motorischen Störungen machen 1 %o der mit Psychopharmaka Behandelten aus.

Der Verlauf ihrer Erkrankung soll nun geschildert werden:

Patient Nr. 602/68, geboren am 10.11.1921, Alter im Jahre 1968: 47 Jahre alt.

Der 47-jährige Patient wurde im Jahre 1968 wegen Hyperkinesen im Gesicht- und Halsbereich mit zeitweisem Blepharospasmus und Torticollis spasticus stationär in der Nervenklinik behandelt. Eine ausgeprägte organische Gehirnerkrankung war nicht bekannt, die Familienanamnese sowie Geburt und Kindheit zeigten sich unauffällig. Untersuchungsergebnisse: Schädel- und HWS-Röntgenaufnahmen normal, ebenso Coeruloplasminspiegel und EEG. Im Carotisangiogramm waren geringfügige arteriosklerotische Veränderungen erkennbar.

Der Patient gebrauchte seit dem Jahre 1960 sporadisch Barbiturate, Fluphenazin (Omca) (60) und andere Psychopharmaka, an deren Namen er sich nicht mehr erinnern konnte. Von 1964 bis 1966 nahm der Kranke zwei Jahre lang, zunächst zwei, später eine Tablette des Präparates Stelabid (ein Kombinationspräparat aus dem mit Amphetaminen verwandten Stoff Tranylcypromin und dem hochpotenten Neurolepticum Trifluoperazin) (69). Seit Anfang 1968 wurde mehrere Monate lang Haloperidol eingenommen.

Die Beschwerden begannen nach Angaben des Patienten 1966, wobei es plötzlich zu einem Blepharospasmus beider Augen kam (Trifluoperazin). Ein halbes Jahr danach entwickelte sich dann ein Zungen-Schlund-Syndrom mit Verziehen der Mundwinkel und Hyperkinesen im Gesicht. Über krampfartige Atmung wurde auch berichtet.

Zwei Jahre später wiederum, Anfang 1968, als der Patient Haloperidol erhielt, entwickelte sich nach einigen Monaten ein Torticollis spasticus und ein Schreibkrampf in der rechten Hand.

Bei der stationären Aufnahme im April 1968 zeigte der Kranke ein Maskengesicht, Blepharospasmus, ein Zungen-Schlund-Syndrom, ein Torticollis spasticus und beim Lachen ein Verziehen des Gesichts. Beim Schlucken wurde das Platysma mitbewegt.

Applikation von Diazepam (Valium) 10 mg/die, Haloperi-

dol, niedrige Dosis: 1 mg/die (69), Orphenadrin (Mephedamin) 6 mg/die, Akineton, niedrig dosiert: 1,1 mg/die erbrachten ein Zurückgehen der Symptome. Das Zungen-Schlund-Syndrom verminderte sich, und die Zuckungen im Gesicht ließen etwas nach.

Bei Beibehaltung der vorhergehend erwähnten Medikation wurde die Diazepam (Valium)- und Akinetonzufuhr langsam erhöht, Valium 30 mg/die, Akineton 3,3 mg/die, ebenso Artane appliziert und die Dosis schrittweise bis 15 mg/die gesteigert. Schließlich wurde noch der Versuch mit Tremarit 3 mg/die gemacht.

Doch erfolgte durch diese Therapie keine eindeutige Besserung bei Entlassung des Patienten. Deshalb entschloß sich dieser vier Monate später zu einer stereotaktischen Operation. Erst ein zweiter stereotaktischer Eingriff, wieder ein halbes Jahr später, konnte das Leiden etwas bessern. Nach Angaben des Patienten sei der Torticollis spasticus behoben, das Zungen-Schlund-Syndrom und der Schreibkrampf im rechten Arm reduziert. Die Symptomatik habe sich sehr gebessert. An Medikamenten nahm der Kranke 1 Tablette Ospolot/die (Antiepilepticum), täglich eine Tablette Osnervan (Antiparkinsonmittel) und Diazepam (Valium).

Die extrapyramidale Symptomatik bestand bis zu seiner zweiten stereotaktischen Operation, etwa 3 1/2 Jahre, in sich progredient verschlechternder Weise. Auch nach dem operativen Vorgehen ist die Störung nicht verschwunden, sondern nur in abgemildeter Form vorhanden.

Von einer langandauernden ("möglicherweise irreversiblen") extrapyramidalen Störung nach Psychopharmakotherapie darf man hier sprechen. Etwa zweijährige Einnahme von Stelabid (Trifluoperazin), mehrjährige unregelmäßige Anwendung von Fluphenazin (Omca) und dreimonatige Haloperidolapplikation

sind bekannt. Irgendwelche Vorschädigungen, außer geringfügigen arteriosklerotischen Veränderungen im Carotisangiogramm, konnten nicht eruiert werden.

Patient Nr. 1612/69, geboren am 29.4.1897, Alter 1969: 72 Jahre.

Der bei der zweiten stationären Aufnahme in der Nerven-klinik 72-jährige diabetische Patient wurde bereits 1959 und 1967 wegen Depressionen behandelt, wobei keine Angaben über die medikamentöse Therapie gemacht werden konnten.

Die Kindheits- und Geburtsanamnese des Kranken erwies sich als unauffällig. Familiäre Belastungen, sowie eine hirnorganische Vorerkrankung waren nicht bekannt. Es bestand jedoch ein leichter Diabetes, im EEG eine unregelmäßigere und flachere Grundtätigkeit. In der Röntgen-Schädelaufnahme fand sich kein Hinweis für eine Gefäßsklerose.

Ende 1967 wegen eines depressiven Psychosyndroms in stationärer Behandlung, fielen bei der Aufnahme in der Nerven-klinik eine starre Mimik und schmatzende Bewegungen des Mundes auf, die sich bei Erregung verstärkten. Zuvor hatte der Patient zur Depressionsbehandlung mehrere Monate lang in niedriger Dosis (69) Haloperidol 2 mg/die, Chlorprothixen (Truxal) 20 mg/die und ambulant hochdosiert (69) das hochpotente Butyrophenonderivat Diperon (Dipiperon) 120 mg/die erhalten. Die klinische Therapie wurde mit dem Thymolepticum Amitriptylin (Laroxyl) in mittlerer Dosierung 75 mg/die (69), Diazepam (Valium) 9 mg/die und Instenon 3 Dragees/die einen Monat lang durchgeführt. Über eine Besserung wurde bei Entlassung des Patienten im Krankenblatt nichts berichtet.

Beim nächsten stationären Aufenthalt - 2 Jahre später - Ende 1969 litt der Kranke allerdings weiterhin an einem

Unterkiefer- und Extremitätentremor, schmatzenden Mundbewegungen und steifer Haltung. Vorausgehend hatte der Patient von seinem Hausarzt über zwei Monate hinweg Artane erhalten. Eine Veränderung der extrapyramidalen Symptome konnte nicht erreicht werden.

Auf Station bekam der Patient nun zwei Wochen lang Akineton 8 mg/die, niedrig dosiert Promazin (Protactyl) (69) 100 mg/die und Lamuran 6 Dragees/die (gegen cerebrale Durchblutungsstörungen). Das Ergebnis dieser Therapie war eine ausgeprägte Verschlimmerung der extrapyramidalen Störungen. Die sich verstärkenden Hyperkinesen betrafen hauptsächlich das Gesicht und die Bauchpartie. Pausenlos verzerrte sich das Gesicht in grober Weise, die Bauchmuskeln wölbten sich in unregelmäßigen Bewegungsimpulsen blasenartig vor. Der Patient selbst konnte kaum mehr ein Wort sprechen.

Daraufhin wurde das Neurolepticum Promazin (Protactyl) und auch Lamuran abgesetzt, Diazepam (Valium) in mittlerer Dosierung 10 mg/die und Akineton retard 3 Dragees/die = 12 mg hochdosiert gegeben. Doch die Symptomatik verschlechterte sich hiermit noch weiter, so daß der Kranke fixiert werden mußte. Ein ausgeprägtes Zungen-Schlund-Syndrom mit Bauchdeckenkontraktionen und dissoziierter Bauchatmung wurde beobachtet.

Anwendung von Dusodril (Medikament gegen organische Durchblutungsstörungen verschiedener Genese) und Absetzen von Diazepam (Valium) ergaben weiterhin ein verstärktes Auftreten der extrapyramidal-motorischen Symptome. Nach zweimonatigem stationären Aufenthalt waren die extrapyramidalen Störungen in starkem Maße vorhanden. Das Absetzen aller bisherigen Pharmaka und Verordnung von Centrophenoxin (Helfergin) 600 mg/die, etwa eine Woche lang vor Entlassung aus der Klinik, erreichte nur eine geringfügige Besserung des Beschwerdebildes.

Durch eine Verlegung in eine andere Klinik konnte dort

mit Thioridazin (Melleril) in normaler Dosierung 150 mg/die, hochdosierter Akinetongabe 12 mg/die, Strophantin und Cosaldon (zur Steigerung der cerebralen Durchblutung) ein Rückgang, jedoch kein Verschwinden der stark ausgeprägten Hyperkinesen im Bereich der Gesichts-Zungen- und Bauchmuskulatur erzielt werden. Zwei Monate später trat der Tod an einem apoplektischen Insult ein.

Eine arteriosklerotische Komponente mag für das Entstehen der hyperkinetischen Symptomatik von Bedeutung gewesen sein, wenn auch die Untersuchungen hierfür nur geringe Anhaltspunkte ergaben. Interessant scheint, daß das Absetzen aller Neuroleptica die Symptome rapide verschlechterte und erst eine erneute Zufuhr eines Neurolepticums mit Akineton und durchblutungsfördernden Mitteln zur Besserung führte. Bei diesem Kranken ist eine Psychopharmakaeinnahme über längere Zeit bekannt, die Störungen haben bis zum Tode des Patienten etwa 2 1/4 Jahre lang angehalten.

Patientin Nr. 968/69, geboren am 5.11.1909, Alter 1969: 60 Jahre.

Bei der 1969 während stationärer Aufnahme 60-jährigen Patientin ließ sich kein Hinweis auf eine frühkindliche Hirnschädigung oder eine cerebrale Vorerkrankung erbringen.

1952 kam die Patientin erstmals in die Nervenklinik München in klinische Behandlung. Es wurde damals die Diagnose: "In Schüben verlaufende zyklische Psychose, dem manisch-depressiven Formenkreis zuzurechnen", gestellt.

Bemerkenswert ist aber, daß die Patientin in den Jahren 1952 bis 1957, in ihrem 43. bis 47. Lebensjahr, mehrmals einer Elektroschocktherapie unterzogen wurde. Außerdem erhielt die Kranke in dem Zeitraum von 1952 bis 1962,

somit 10 Jahre lang, intermittierend über Monate und Jahre hinweg Barbiturate (Somnifen, Hovaletten, Adalin, Evipan, Medinal). Kombiniert mit diesen Pharmaka waren häufig hoch dosiert Phenothiazinpräparate eingenommen worden.

HADDENBROCK (45) schließt nicht aus, daß durch solche eine Medikation in beginnendem Rückbildungsalter zelldegenerative Vorgänge in Rinde und Striatum in Gang gebracht oder zumindest bis zu groben hyperkinetischen Manifestationen gefördert werden. Auch eine Elektrokrampftherapie kombiniert mit Neuroleptikabehandlung kann, HADDENBROCK (45) zufolge, den Boden für eine extrapyramidal-motorische Störung bereiten.

Eine Phenothiazineinnahme ist zum ersten Male, wegen eines depressiven Schubs, 1957 bekannt. Die damals agitierte Patientin erhielt stationär zunächst kurzfristig, über eine Woche lang, Chlorpromazin (Megaphen) in niedriger Dosis 50 mg/die. Da jedoch die Agitiertheit unter dieser Medikation zunahm, wurde Chlorpromazin (Megaphen) abgesetzt und eine Elektroschocktherapie durchgeführt.

Einen Monat später kam die Kranke wieder in stationäre Behandlung, diesmal bestand ein Blepharospasmus, der wohl medikamentös bedingt war. Es wurde Chlorpromazin (Megaphen) 150 mg/die, Promethazin (Atosil) 50 mg/die appliziert, über eine geringfügige Besserung des Blepharospasmus wurde im Krankenblatt berichtet. Ein Jahr danach erfolgte ein stationärer Aufenthalt wegen eines depressiven Schubes. Die Patientin zitterte am ganzen Körper, und es bestand ein ausgeprägter Blinzeltic. Eine extrapyramidale Störung, durch Psychopharmaka bedingt, wurde diskutiert. Imipramin (Tofranil) verringerte die depressive Symptomatik. Exakte Angaben über den weiteren Verlauf der extrapyramidalen Symptome waren aus der Krankenakte nicht zu entnehmen.

In der folgenden Zeit gelangte die Kranke wegen weiterer

Schübe mehrmals in stationärer Behandlung. Sie erhielt monatelang Barbiturate (Evipan, Medomin, Somnifen), Thy-moleptica (Tofrasil), Meproamate, zeitweise hochdosiert Neuroleptica (Protactyl, Neurocil, Megaphen, Atosil). Erwähnenswert scheint, daß die damals 52-jährige Patientin 1961 eine Woche lang höchst dosiert das hochpotente Neurolepticum Perphenazin (Decentan), Laevopromazin (Neuro-cil) und einen Monat lang in hoher Dosierung Perazin (Taxilan) und Imipramin (Tofrasil) in normaler Dosierung erhielt.

Daraufhin ergab sich ein Rückgang des Blinzeltics und des Blepharospasmus. Nach Absetzen von Thioridazin (Melleril) in mittlerer Dosis 600 mg/die und Imipramin (Tofrasil) 60 mg/die kam es allerdings zu wiegenden Bewegungen des ganzen Körpers. Beim stationären Aufenthalt in der Nervenklinik 1969 wurde ein unaufhörlicher Bewegungsdrang der Patientin, Hin- und Hertippeln und Grimassieren erwähnt.

Zu Hause hatte die Kranke laufend Amitriptylin (Saroten), Chloprothixen (Truxal), Diazepam (Valium) eingenommen.

Stationär wurden alle Neuroleptica abgesetzt, die Patientin bekam Akineton retard 8 mg/die und Limbatriil F 6 Kapseln/die verordnet. Hierauf konnte bei der Patientin eine starke extrapyramidal bedingte Agitiertheit festgestellt werden. Nach kurzfristiger Reduktion der atethoiden Bewegungsunruhe trat nach 1 1/2 Monaten eine ausgeprägte Verschlechterung ein. Die Unruhe verstärkte sich weiter, es bestand schließlich eine generalisierte torsionsdystone Bewegungsunruhe mit Zungenwälzen, Schmatzen, zwanghaftem Blick- und atethoidem Bewegungszwang. Einen Monat später verminderte sich die extrapyramidal-motorische Symptomatik etwas, Akineton i. v. und Centropheno-xin (Helfergin) wurden gegeben.

Bei Entlassung Ende Juni 1969 waren die extrapyramidalen Störungen noch vorhanden, doch in der Intensität abge-

schwächt. An Medikamenten erhielt die Kranke damals Akineton, Centrophenoxin (Helfergin), Diazepam (Valium) 20 mg/die und Promethazin (Atosil) in mittlerer Dosierung 100 mg/die.

Bei erneuter stationärer Aufnahme im September 1969 war die extrapyramidal-motorische Symptomatik immer noch zu sehen, aber nicht mehr in so ausgeprägtem Maße wie zuvor. Durch Zufuhr der Neuroleptica Laevopromazin (Neurocil) 300 mg/die und Perazin (Taxilan) 300 mg/die konnte eine Besserung der extrapyramidal-motorischen Störung hervorgerufen werden. Einen Monat später verstarb die Patientin an einem Myocardinfarkt.

Wenn auch manche Angaben in der Krankengeschichte nicht ganz lückenlos sind, kann man doch annehmen, daß die Störungen, die sich zeitweise verstärkten und 1969 nach Absetzen aller Neuroleptica sich steigerten, nach Zufuhr von Neuroleptica aber wieder abflauten, seit 1957, also insgesamt 11 1/2 Jahre, bestanden.

Hier handelt es sich um einen Fall mit "möglicherweise irreversiblen" extrapyramidalen Störungen nach Psychopharmakatherapie, mitbedingt durch Elektroschocktherapie und langjähriger Einnahme von Neuro-, Thymoleptica, Tranquilizern und Barbituraten.

Patientin Nr. 1101/69, geboren am 8.11.1929, Alter im Jahre 1969: 40 Jahre.

Die 40-jährige Patientin kam wegen oralen Hyperkinesen, Zungen-Schlund-Syndrom und Torticollis spasticus 1969 in stationäre Behandlung in die Nervenklinik der Universität München.

Anamnestisch ließen sich eine familiäre Nervenkrankheit, ein frühkindlicher Hirnschaden oder eine hirnorganische Erkrankung ausschließen. Eine Strumektomie wurde 1960

durchgeführt. EEG, Hirnszintigramm, lumbale Encephalographie sowie die Untersuchung des Liquors fielen normal aus.

Psychopharmaka waren bereits 1962 (Fluphenazin = Omca) und 1966 (Fluphenazin = Omca und Diazepam = Valium) gegeben worden, als die Patientin damals zweimal in einer Klinik stationär wegen einer sog. vegetativen Dystonie behandelt wurde. Seit der Mitte des Jahres 1969 nahm die Patientin täglich 1 mg Fluphenazin = 1 Tablette Omca/die ein, nach der Zeitdauer etwa eines Monats entwickelte sich daraufhin ein Zungen-Schlund-Syndrom mit Hitzegefühl in der Kiefergegend, Retrocollis und Akathisie.

Auf Grund dieser Störungen wurde die Patientin stationär aufgenommen und erhielt als Medikation etwa vier Wochen lang: Perphenazin (Decentan), Medazepam (Nobrium) und Akineton i. m. Da diese Therapie keinen Fortschritt ergab, erfolgte stationäre Aufnahme in die Nervenklinik München. Bei der Aufnahmeuntersuchung konnte damals folgende Symptomatik festgestellt werden: Zungen-Schlund-Syndrom mit permanent paroxysmal auftretender Unmöglichkeit, den Mund zu schließen, die Zunge zu retrahieren, Retrocollis, zeitweilig begleitet von einem Schluckkrampf und gelegentlichem Erbrechen.

Zwar führte die Zufuhr von Chlorethiazol (Distraneurin) zur Ruhigstellung, die Symptome traten aber nach dem Erwachen wieder deutlich hervor. Deshalb wurde Chlorethiazol (Distraneurin) abgesetzt und stattdessen Laevopromazin (Neurocil) 100 mg/die, Benzperidol (Glianimon) 6 mg, später bis 8 mg/die gesteigert, Thioperazin (Majeptil), Akineton retard 4 mg/die verordnet. Mit Benzperidol (Glianimon) in hoher Dosierung, 8 mg/die, konnte nach etwa zwei Wochen ein fast vollständiger Rückgang des Zungen-Schlund-Syndroms erreicht werden. Sobald das Neurolepticum aber abgesetzt wurde, kam es zu einem erneuten Auftreten des Zungen-Schlund-Syndroms von geringerer Intensität als zuvor, so daß das hochpotente Neurolepticum

Benzperidol (Glianimon) in niedriger Dosierung 1,5 mg/die weiter verabreicht werden mußte. Tranquilizer wie Meprobamat (Miltan) 800 mg/die und Orphenadrin (Mephemin) 100 mg/die wurden hinzugegeben. Nach der Dauer von einer Woche reduzierte sich die Symptomatik der Hyperkinesen und des Zungen-Schlund-Syndroms bis auf einen Rigor und Tremor im linken Arm fast vollständig. Für weitere zwei Wochen wurden nun der Patientin bei Entlassung die folgenden Psychopharmaka verordnet: Diazepam (Valium) 15 mg/die, Benzperidol (Glianimon) 1,5 mg/die in absteigender Dosierung.

Nach Abbruch der Medikation trat das Zungen-Schlund-Syndrom sogleich wieder in Erscheinung. Die Kranke wurde anschließend ein ganzes Jahr lang erfolglos in zwei Kliniken, zuletzt mit den Pharmaka Haloperidol 1,5 mg/die in niedriger Dosierung, Limbatril, Akineton 6 mg/die, Stutgeron und Encephabol (die cerebrale Durchblutung fördernde Medikamente) behandelt. Eine Besserung war hiermit nicht eingetreten. Das Zungen-Schlund-Syndrom verminderte sich zwar während dieser Therapie, dafür verstärkte sich jedoch der Torticollis spasticus.

So wurde die Patientin Anfang 1971 wieder in die Nervenklinik der Universität München mit dieser Symptomatik verlegt: Dauernde, in unregelmäßigen Abständen auftretende ruckartige Bewegungen des Kopfes nach links, manchmal begleitet von Grimassieren des Gesichts, Blepharospasmus, aber kein Zungen-Schlund-Syndrom. Eine therapeutische Gabe von Perphenazin (Decentan) führte zu einer Verschlechterung. Das Absetzen dieses Neurolepticums und Anwendung von Centrophenoxin (Helfergin) erbrachte keine Reduktion der Symptome.

Man kann auch hier von einer langfristigen ("möglicherweise irreversiblen") extrapyramidal-motorischen Störung nach Einnahme des hochpotenten Neurolepticums Fluphenazin (Omca) in den Jahren 1962, 66 und schließlich 1969,

als es zum Auftreten der Symptome kam, sprechen. Die extrapyramidalen Störungen bestehen nun (1971) schon seit 1 3/4 Jahren.

Inwieweit die Strumektomie möglicherweise eine Vorschädigung des Gehirns hervorgerufen haben kann, läßt sich nicht beantworten. Sonstige disponierende Faktoren für diese Erkrankung konnten nicht festgestellt werden.

Bei den langdauernd extrapyramidal-motorisch Gestörten findet sich zur Hälfte mittleres (40, 47) (Nr. 602/68, Nr. 1101/69) und höheres Alter (72, 60 Jahre) (Nr. 968/69, Nr. 1612/69). Von den vier Fällen sind je ein Mann und eine Frau mittleren Alters, eine gleiche Geschlechtsverteilung besteht im höheren Alter.

Eine hereditäre Belastung ließ sich bei allen vier Patienten anamnestisch nicht erheben. Ebenso waren ein frühkindlicher Hirnschaden oder eine ausgeprägte organische Vorerkrankung nicht vorhanden.

Während bei einem Patienten (1612/69) cerebrale arteriosklerotische Veränderungen mit von Bedeutung für die Entwicklung der ausgeprägten extrapyramidal-motorischen Störungen gewesen sein dürften, kann man bei einer Patientin (Nr. 966/69) eine gewisse Vorschädigung durch Elektroschockbehandlung mit anschließender Neurolepticaeinnahme und jahrelanger Barbituratapplikation annehmen.

Eine Strumektomie könnte vielleicht prädisponierend für das Entstehen der extrapyramidalen Symptome bei einer Kranken gewirkt haben, doch ist nichts über eine Komplikation während dieser Operation bekannt geworden (1101/69).

Bei einem Patienten wiederum fanden sich, außer geringfügigen sklerotischen Gefäßveränderungen im Carotisangiogramm, keine Hinweise für irgendwelche prädisponierende Faktoren (602/68).

Drei Patienten liegt eine monate- bis jahrelange Einnahme von hochpotenten fluorierten Phenothiazinen oder Butyrophenonderivaten bei geringer bis hoher Dosierung zu Grunde.

Bei einer Patientin (968/68) kam es dagegen nach Chlorpromazintherapie in Kombination mit Elektroschockbehandlung zum Auftreten extrapyramidalen Symptome.

Eine Übersicht über die Psychopharmaka, die vor Manifestation der Störungen den einzelnen Patienten gegeben wurden und wahrscheinlich für diese Störungen verantwortlich sind, soll die folgende Tabelle geben.

Krankenblatt-Nr. Geschlecht	Alter, beim ersten Auftreten der Störung	Psychopharmaka	Zuvor (monate- bis jahrelang) gegebene Psychopharmaka	Dauer der Störung (Stand Mitte 1971)
602/68 männlich	45	Stelabid (Trifluoperazin), Haloperidol	Barbiturate, Fluphenazin (Omca) und andere, nicht bekannte Psychopharmaka	3 1/2 Jahre
1612/69 männlich (bereits verstorben)	70	Chloprothixen (Truxal), Dipiperon, Haloperidol	Psychopharmaka	2 1/4 Jahre
968/69 weiblich (bereits verstorben)	48	Chlorpromazin (Mergaphen)	Barbiturate Somnifen, Hypovalenten, Adalin), Promethazin (Atosil)	11 1/2 Jahre
1101/69 weiblich	40	Fluphenazin (Omca)	Diazepam (Valium) Fluphenazin (Omca)	1 3/4 Jahre

Eine weitere Darstellung soll die ungefähre Dauer bis zum Auftreten der Störungen nach Psychopharmakaeinnahme zeigen, soweit das aus den Krankenakten entnehmbar ist.

Krankenblatt-Nr.	Dauer, bis zum Auftreten der Störungen	Art der Störung
602/68 männlich	Plötzlich nach zweijähriger Einnahme von Stelabid	Blinzeltic (Haloperidol), dann Torticollis spasticus
1612/69 männlich	plötzlich, nach mehrmonatiger Anwendung (Dipiperon, Haloperidol, Truxal)	Orale Hyperkinesen, Extremitätentremor
968/69 weiblich	Nach einer Woche Megaphen, El.-schock	Akathisie, Blepharospasmus
1101/69 weiblich	Nach 1 1/2-monatiger Psychopharmakaeinnahme (Omca)	Retrocollis, Zungen-Schlund-Syndrom

Die nun folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die extrapyramidalen Symptome bei den einzelnen Patienten während ihrer stärksten Ausprägung, meist nach Absetzen aller Neuroleptica auftretend. Die möglicherweise disponierenden Faktoren - teilweise hypothetisch, weil Untersuchungsergebnisse fehlen - sind ebenfalls erwähnt.

Krankenblatt-Nr.	Disponierende Faktoren (teilweise hypothetisch)	Stärkste Ausprägung der Störung, meist nach Absetzen aller Neuroleptica
602/68 männlich	Geringfügige arteriosklerotische Veränderungen im Carotisangiogramm	Torticollis spasticus, Schreibkrampf im rechten Arm, Maskengesicht, Blepharospasmus, Zungen-Schlund-Syndrom, Hyperkinesen im Ge-

		sicht, in der Bauchpartie, mit dissoziierter Bauchatmung
968/69 weiblich	Elektroschockbehandlungen, jahrelange Barbituratanwendung, im beginnenden Rückbildungsalter	Blepharospasmus, generalisierte torsionsdystone Bewegungsunruhe mit Zungen-Schlund-Syndrom, Schmatzen, zwanghaftem Blick- und atethoiden Bewegungszwang
1101/69 weiblich	Möglicherweise vorausgehende Strumektomie, aber kein Hinweis auf Operationskomplikation vorhanden	Retrocollis, Schluckkrampf, Hyperkinesen im Gesicht, Blepharospasmus, Zungen-Schlund-Syndrom

Was die Therapie betrifft, so kam es durch Absetzen der Neuroleptica und Gabe von Antiparkinsonmitteln in den ausgeprägten Stadien der extrapyramidal-motorischen Störungen zu keiner entscheidenden Besserung der Hyperkinesen, im Gegenteil, zu einer Verschlechterung der extrapyramidalen Symptome.

Bei einem Kranken (1612/69) führte die Weiterbehandlung mit einem Neurolepticum (Thioridazin) mit Cosaldon (zur cerebralen Durchblutungsförderung), Strophantin, Atosil (Promethazin) und Antiparkinsonmitteln (Artane, Akineton) zur Verringerung der Symptome.

Bei allen vier Patienten wurde durch weitere Verabreichung von Neuroleptica, kombiniert mit hochdosierten Antiparkinsonmitteln, ein Rückgang, doch kein Verschwinden der extrapyramidal-motorischen Symptomatik erzielt.

Die die cerebrale Durchblutung fördernden Pharmaka waren hingegen bei drei Patienten wirkungslos (Nr. 602/68, 968/69, 1101/69).

Bei einem Patienten ergaben zwei stereotaktische Eingriffe mit anschließender Applikation von Diazepam, Anti-

parkinsonmitteln und Antiepileptica eine Besserung, aber keinen Rückgang der Störungen (602/68).

Eine direkte Beziehung zur Höhe der Dosierung der Neuroleptica und der Entwicklung der extrapyramidal-motorischen Störungen war nicht zu eruieren. Sowohl lange hoch dosierte wie auch gering dosierte Verabreichung von Neuroleptica führten zum Auftreten der extrapyramidalen Symptome.

IV. DISKUSSION

a. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Schwierigkeiten bei der Beurteilung der Fälle brachten die manchmal lückenhaften Angaben über den Verlauf der extrapyramidal-motorischen Störungen in den Krankenblättern. So waren mehrmals auch keine genauen Informationen über die Höhe der Dosierung der Medikamente erhältlich.

Es konnten bei diesen Ermittlungen nur extrapyramidale Störungen grober Art aufgedeckt werden. Leichtere Störungen, die sich ja nach HAASE (28) bereits in der Beeinträchtigung des Schriftbildes manifestieren oder andere geringer ausgeprägte Störungen des extrapyramidalen Systems wurden nicht regelmäßig im Krankenblatt vermerkt. Daraus ergab sich als Fehlerquelle die geringe Anzahl der Patienten, deren extrapyramidale Störungen durch Psychopharmakoeinwirkung hervorgerufen wurden. Leichte Störungen bestanden sicher bei weit mehr Patienten.

Das Ziel der Untersuchungen war, nach langfristigen und

"möglicherweise irreversiblen" Störungen zu suchen, die unter den Patienten mit stärker ausgeprägten Bewegungsstörungen zu finden waren.

Darüberhinaus werden extrapyramidale Hyperkinesen, wie R. MEYENDORF (51) schreibt, häufig in der Klinik als psychogene oder schizophrene Symptome verkannt. Bei den zu Untersuchenden handelte es sich nicht um von vorne herein ausgewählte und anschließend längere Zeit beobachtete Kranke, unter denen HIPPIUS (36) beispielsweise 34,3 % extrapyramidal-motorische Störungen und 4 % sog. "späte extrapyramidal-motorische Störungen" aufdecken konnte. Die Patienten waren über einen bestimmten Zeitraum mit Neuroleptica behandelt worden, verhältnismäßig unauffällige Störungen, wie Reibebewegungen von Zehen und Fingern fanden in seinem Ergebnis Berücksichtigung.

b. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE ERGEBNISSE

Über den Entstehungsmodus der langdauernden ("möglicherweise irreversiblen") Störungen herrscht noch Unklarheit.

Auch die pathologisch-anatomischen Ergebnisse von GRÜNTHAL und WALTER-BÜEL haben noch zu keiner Klärung dieses Problems geführt. Die Autoren fanden nach Chlorphenazin-anwendung bei einem Fall eindeutige Veränderungen aller Ganglienzellen im Bereich der unteren Olive (27).

Chlorpromazin soll eine besondere Affinität zu Geweben, die Melanin enthalten, haben (23). Es wird in der Literatur von einem 39-jährigen Mann berichtet, der plötzlich nach 5-jähriger hochdosierter Gabe von Chlorpromazin und Trifluorpromazin starb (23). 35 verschiedene Gewebe wurden daraufhin nach dem Gehalt an Phenothiazinen analysiert. Die Konzentration in der Substantia nigra war niedriger als in anderen Geweben (23).

Phenothiazine können noch längere Zeit nach Absetzen im Körper bleiben. Die Pharmaka wie auch ihre Metabolite waren bis zu 12 Monaten im Urin nachweisbar (40).

Auch andere Möglichkeiten für die Entstehung von chronischen und "möglicherweise irreversiblen" extrapyramidalen Störungen wurden schon bedacht, so vermutete man in diesem Zusammenhang die Manifestation latent gebliebener Parkinsonsyndrome arteriosklerotischer oder anderer Genese (2).

Histologisch fand KLINGHARDT (43) in zwei Fällen mit extrapyramidalen Hyperkinesen nach Psychopharmakotherapie eigenartige Axonaufreibungen in der Zona nigra der Substantia nigra. Auffallend war auch der große Reichtum an nicht-melanotischen Pigment in den Ganglienzellen und Astrocyten sowie perivaskulär in der Zona rubra der Substantia nigra, hingegen nicht im Pallidum.

c. BIOCHEMISCHE ASPEKTE

Ein gemeinsames Prinzip glaubt Jurna für all die Psychopharmaka zu erkennen, die parkinsonähnliche Zustände hervorrufen: Psychopharmaka mit starken sympathicolytischen Eigenschaften beeinträchtigen die Funktion der monoaminergen Systeme des Gehirns, in denen Dopamin oder Noradrenalin Überträgerstoffe sind. "Stoffe, welchen eine sympathicolytische Wirkung fehlt oder zusätzlich eine cholinolytische Wirkungskomponente aufweisen, geben wenig Anlaß, Nebenwirkungen dieser Art zu erwarten" (41). Durch Dämpfung der monoaminergen Funktionen entsteht ein Ungleichgewicht. Dies führt zu extrapyramidal-motorischen Störungen; denn die normale Funktion des extrapyramidalen Systems ist an das gut abgestimmte Zusammenspiel zwischen monoaminergen und cholinergen Mechanismen geknüpft (11).

Dopamin nimmt im Bereich des Striatums eine zentrale Stellung ein. Auch einige andere Kerne des extrapyramidalen Systems sind auffallend stark damit angereichert, und wahrscheinlich ist es für die Aufrechterhaltung der normalen Funktionen des extrapyramidalen Systems von erheblicher Bedeutung, zumal der Dopamingehalt beim Parkinsonsyndrom des Menschen im Corpus striatum und in der Substantia nigra sehr stark vermindert gefunden wurde (19).

Untersuchungen von EHRINGER und O. HORNYKIEWICZ ergaben bei Morbus Parkinson eine deutliche Erniedrigung der Dopaminwerte im Corpus striatum, beim postencephalitischen Parkinsonismus im Nucleus caudatus und Putamen, dagegen bei extrapyramidalen Syndromen vom hyperkinetischen Typ normalen Dopamingehalt (19). Nach O. HORNYKIEWICZ (39) beeinflussen Pharmaka, die ein medikamentöses Parkinsonsyndrom erzeugen, den Dopaminstoffwechsel des Gehirns in folgender Weise: Phenothiazine und Butyrophenonderivate vermindern zwar die Konzentration des Gehirndopamins nicht merklich, sie erhöhen aber die Konzentration des Dopamin-Metaboliten Homovanillinsäure im Striatum. Wahrscheinlich deshalb, weil sie die spezifischen, allerdings bis jetzt hypothetischen Dopaminrezeptoren im Gehirn blockieren und auf diese Weise einen funktionellen Dopaminmangel erzeugen.

DEGKWITE (11) entwickelte ein vereinfachtes Schema, das nach seiner Ansicht dazu helfen soll, Psychopharmaka sinnvoll einzusetzen und ihre Wirkung richtig zu beurteilen. Es soll hier wiedergegeben werden: Neuroleptica - in geringen Dosen - vermindern die rückläufige Permeation der freien Amine in ihre Depots. Klinisch kommt es somit zu einem Auftreten von Hyperkinesen, weil die freien Aminosäuren an den Rezeptoren angereichert sind. Bei höheren Dosen von Neuroleptica wird die Permeation vollständig unterbunden, so daß die biogenen Amine nicht

wirksam werden können. Es tritt klinisch dann ein Parkinsonsyndrom ein, das unter Umständen durch Zufuhr von l-Dopa auch nicht beeinflußt werden kann. Wird die Neurolepticadosis gesenkt oder werden die Pharmaka vollständig abgesetzt, so kommt es zu einem mehr oder weniger raschen Abklingen der Permeationshemmung. Das Stadium der partiellen Permeationshemmung wird dabei wieder durchlaufen, und es entstehen infolgedessen erneut Hyperkinesen. Die Tatsache des Auftretens von Hyperkinesen bei langfristiger neuroleptischer Therapie mit unveränderten Dosen könnte folgendermaßen gedeutet werden: Im Laufe der Zeit lernt der Organismus, die zugeführten Mittel rascher abzubauen. Es ergibt sich eine Toleranzsteigerung, die praktisch einer Dosissteigerung gleichkommt. Deshalb werden wieder mehr biogene Amine an den Rezeptoren wirksam, und es kommt zu Hyperkinesen.

Nach Absetzen von hochwirksamen Neuroleptica nach einer langdauernden Psychopharmakotherapie kann es zu völligem Verlust von Melanin in der Substantia nigra kommen, Schäden der Enzymregeneration müssen gleichfalls angenommen werden (9).

d. PATHOPHYSIOLOGISCHE HYPOTHESEN

HADDENBROCK betrachtet das, wie er es bezeichnet, "terminale extrapyramidale Insuffizienzsyndrom" als Ausdruck einer chronischen Stammhirnintoxikation durch Psychopharmakoeinwirkung und teilt die Stadien des Auftretens von extrapyramidalen Störungen in bestimmte Phasen ein (45):

1. Phase der mittel- und dosisabhängigen vegetativen, vorwiegend trophotropen Auslenkung und des Schlafanstoßes

2. Phase der paroxysmalen, mehr spastisch-tetani-

formen, vorwiegend oralen und okularen Dyskinesien und Dystonien ("Exzitomotorisches Syndrom"): initiales extrapyramidales Reizsyndrom

3. Phase der Akathisiephänomene und verwandten Unruheerscheinungen

4. Phase des - relativ mittelüberdauernden - Parkinsonismus

5. Phase der (mittelüberdauernden bzw. wenn als Absetzphänomen auftretend - negativ mittelabhängigen) choreiformen, auch athetoiden, torsionsdystonischen oder ballistischen Dauerhyperkinesen: "Terminales extrapyramidales Insuffizienzsyndrom"

In der ersten Phase glaubt HADDENBROCK einen Funktionswandel der vegetativen Zentren annehmen zu dürfen. In der zweiten Phase vermutet er eine krisenhafte Funktionsminderung des Striatums mit darauffolgender Entthemung substriärer Systeme. Die vierte Phase - die parkinsonistische Hauptphase - wird durch mittelüberdauernde, aber reversible Funktionsminderung des pallido-nigro-reticulären Systems gekennzeichnet.

In der Phase des "terminalen extrapyramidalen Insuffizienzsyndroms" schließlich, der fünften Phase mit Dauerhyperkinese analog der degenerativen Chorea, ist an eine schwere und zum Teil irreversible Schädigung des Striatums zu denken, bei ballistischen Erscheinungen auch des Corpus luysei. Hierdurch kommt es zu einer Dominanzverschiebung vom Striatum auf das infrastriäre pallido-rubro-nigro-reticuläre System; denn das phylogenetisch ältere und deshalb empfindlichere Striatum würde während der Langzeittherapie früher geschädigt werden. Klinisch manifestiert sich dieser Sachverhalt auch in der zwar andersartigen dystonisch-dyskinetischen Initialsyndrom, das aber doch mit der hyperkinetischen Spätschädigung verwandt sei.

Ebenso ließe sich diese pathophysiologische Hypothese durch die neuroleptische Therapie stützen: Antiparkinsonmittel, sowie lokal-unspezifische Pharmaka wie Coffein können bei initialen striären Dekompensationskrisen das Striatum wieder dekompensieren (36). In der terminalen Phase ist das nicht mehr möglich. Langsam kann es dann nur mehr zu einer sich über längere Monate hinziehenden Erholung nach Absetzen des schädlichen Medikaments kommen. Oder das Präparat muß in so hoher Dosis weitergegeben werden, daß das infrastriäre pallido-rubro-nigro-reticuläre System im Verhältnis zum nun insuffizient gewordenen Striatum ausreichend stark gedämpft bleibt. Dies erfordert jedoch Substitution. Die Noxe ist zum Substitutiens geworden und wird gleichsam wie ein lebenswichtiges Vitamin gebraucht (45).

Auch H. v. DITFURTH (15) spricht in diesem Zusammenhang von einer striären Schädigung, die sich klinisch aber nur so lange nicht bemerkbar machen kann, wie sie durch die vom Neurolepticum hervorgerufene psychomotorische Hemmung überdeckt wird. Die Schädigung wird nach Absetzen der Medikation nicht, wie irrtümlich angenommen, hervorgerufen, sondern lediglich "aufgedeckt" (15).

V. ZUSAMMENFASSUNG

Bei etwa 4.500 Kranken, die in den Jahren 1968/69 in der Neurologischen Klinik der Universität München mit Psychopharmaka behandelt wurden, konnten vier Patienten (1 %) mit jahrelang anhaltenden ("möglicherweise irreversiblen") extrapyramidal-motorischen Störungen ermittelt werden.

Das Alter der Patienten reichte von 40 bis zu 72 Jahren, beide Geschlechter waren anteilmäßig gleich vertreten. Ob bestimmte Vorschädigungen die Entwicklung extrapyramidal-motorischer Störungen bei Psychopharmakoanwendung begünstigen oder verstärken, ließ sich nicht beantworten.

Bei zwei Kranken haben wahrscheinlich arteriosklerotische Veränderungen mitgewirkt.

Die extrapyramidal-motorischen Störungen zeigten keine Abhängigkeit von der verabreichten Dosis.

Hochpotente Phenothiazinderivate und Butyrophenone waren bei der Mehrzahl der Störungen verantwortlich.

VI. L I T E R A T U R

1. ALLERT, M.L., W. SCHMITT: Schwerwiegende extrapyramidal-motorische Komplikationen bei der Behandlung "vegetativer" und "funktioneller" Störungen mit dem Phenothiazin-Derivat Fluphenazin. Med. Klinik 60, 419-422 (1965).
2. ALLERT, M.L.: Gibt es irreversible neurologische Störungen durch Psychopharmaka? Dtsch. Ärzteblatt 63, 201-203 (1966).
3. ANGST, J.: Begleiterscheinungen und Nebenwirkungen moderner Psychopharmaka. Praxis 49, 506-511 (1960).
4. AYD, F.J. jr.: A Survey of Drug-Induced Extrapyramidal Reactions. J. Amer. Med. Ass. 175, 1054-1060 (1961).
5. BISHOP, M.P., D.M. GALLANT, T.F. SYKES: Extrapyramidal Side Effects and Therapeutic Response. Arch. Ge. Psychiat. 13, 155-162 (1965).
6. CERLETTI, A.: Pharmakodynamische Grundlagen zur differenzierten Psychopharmakotherapie. Geront. clin. Additamentum 4, 123-137 (1962).
7. CHATEAU, R., R. FAU, R. GROS Lambert, J. PERRET. Rev. neurol. 114, 65-68 (1966).
8. CONRAD, K., K. DOMANOWSKY, St. WIESER: Über extrapyramidale Anfallszustände bei Behandlung mit Phenothiazinen. Fortschr. Neurol. Psych. 24, 505-512 (1956).
9. COPER, H., H. SELBACH: Klassifikation sowie pharmakologische und klinische Grundlagen der Psychopharmakotherapie. Internist 8, 313-322 (1967).
10. CRANE, G.E.: Dyskinesia and neuroleptics. Arch. ge. Psychiat. 19, 700-703 (1968).
11. DEGKWITZ, R.: L-Dopa-Behandlung des Parkinson-Syndroms und Wirkungsweise der Neuroleptica. Med. Klin. 64, 1451-1456 (1969).
12. DEGKWITZ, R., K.F. BINSACK, H. HERKERT, O. LUXEMBURGER und W. WENZEL: Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptica. Nervenarzt 38, 170-174 (1967).
13. DEGKWITZ, R. und W. WENZEL: Zur Klinik der extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Behandlung mit Neuroleptica. Nervenarzt 37, 368-370 (1966).
14. DEGKWITZ, R., W. WENZEL, K.-F. BINSACK, H. HERKERT, O. LUXEMBURGER: Zum Problem der terminalen extrapyramidalen Hyperkinesen an Hand von 1600 langfristig mit Neuroleptica Behandelten. Arzneimittel-Forsch. Drug. Res. 16, 276-279 (1966).

15. DITFURTH, H. v.: Extrapiramidale Symptome bei der Anwendung von Neuroleptica. Nervenarzt 38, 151-155 (1967).
16. ECKMANN, F.: Zur Problematik von Dauerschäden nach neuroleptischer Langzeitbehandlung. Therap. Gegenw. 107, 316-323 (1968).
17. ECKMANN, F. und H.R. IMMICH: Neuroleptica und dyskinetische Reaktionen. Nervenarzt 34, 374-376 (1963).
18. EDWARDS, H.: The significance of brain - damage in persistent oral dyskinesia. Brit. J. Psychiat. 116, 271-275 (1970).
19. EHRINGER, H. und O. HORNYKIEWICZ: Verteilung von Noradrenalin und Dopamin im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. Klin. Woch. schrift 38, 1236-1239 (1960).
20. EICKE, W.-J.: Beitrag zu der Mitteilung von Kulenkampf und Tarnow: "Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphenapplikation". Nervenarzt 27, 178-179 (1956).
21. FINKE, H.: Beitrag zur Reserpin-Therapie in der Psychiatrie. Münch. Med. Wchschr. 98, 872-874 (1956).
22. FLÜGEL, F. und D. BENTE: Das akinetisch-abulische Syndrom und seine Bedeutung für die pharmakologisch-psychiatrische Forschung. Dtsch. Med. Wchschr. 81, 2071-2074 (1956).
23. FORREST, F.M., FORREST, J.S. und L. ROIZIN: Clinical, Biochemical and Post Mortem Studies on a Patient Treated with Chlorpromazine. Aggressologie 4, 259-264 (1963).
24. FREYHAN, F.A.: Psychomotilität, extrapyramidale Syndrome und Wirkungsweisen neuroleptischer Therapien. Nervenarzt 28, 504-509 (1957).
25. GIRKE, W. und H.U. ZIOLKO: Unerwünschte (hyperkinetischdystone) Nebenwirkungen bei Tonoquil. Med. Klin. 61, 1290-1292 (1966).
26. GROSS, H., E. FRÜHMANN und E. KALTENBÄCK: Klinische Probleme der Chlorperphenazinbehandlung von Psychosen. Münch. med. Wschr. 102, 600-604 (1960).
27. GRÜNTAL, E. und H. WALTER-BÜEL: Über Schädigung der Oliva inferior durch Chlorpromazin. Psychiat. et Neurol. 140, 249-257 (1960).
28. HAASE, H.-J.: Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyramidalen Symptomatik. Fortschr. d. Neurol. Psychiat. u. ihre Grenzgeb. 29, 245-268 (1961).

29. HAASE, H.-J., H. KOESTER, G. WAHL: Untersuchung eines Langzeitneurolepticums aus der Gruppe der Butyrophenone unter besonderer Berücksichtigung der neuroleptischen Schwelle. Med. Welt 44, 2652-2658 (1967).
30. HANSEN, H.P.: Decentan in der neurologischen Praxis. D. Medizinische 2, 1205-1207 (1958).
31. HARTMANN, K. und H. HIPPIUS: Extrapyrämidal-motorische Begleiteffekte der neuroleptischen Therapie und ihre Behandlung. Ärztl. Wschr. 14, 307-312 (1959).
32. HEINRICH, K., J. WEGENER und H.-J. BENDER: Späte extrapyramidal-motorische Hyperkinesen bei neuroleptischer Langzeittherapie. Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol. 1, 169-195 (1968).
33. HEYE, D., G.-W. SCHMIDT und J. PFEIFFER: Heftige dyston-hyperkinetische Kramp fzustände als unerwünschte Nebenwirkungen von Fluphenazin-Medikation bei Kindern. Dtsch. Ärztebl. 20, 1159 (1964).
34. HIRSCHMANN, J.: in: Neurologie und Schizophrenie. Georg Thieme Stuttgart (1964).
35. HIPPIUS, H.: Nutzen und Gefahren der Therapie mit Psychopharmaka in der ärztlichen Praxis. Therap. woch. 27, 1235-1240 (1969).
36. HIPPIUS, H. und J. LANGE: Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie. Arznm.-Forsch. 20, 888-893 (1970).
37. HIPPIUS, H. und G. LOGEMANN: Zur Wirkung von L-Dopa auf extrapyramidal-motorische Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie. Arznm. Forsch. 20, 894-895 (1970).
38. HOFF, H. und G. HOFMANN: Das persistierende extrapyramidale Syndrom bei Neurolepticatherapie. Wien. med. Wschr. 1, 14-17 (1967).
39. HORNYKIEWICZ, O.: Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems. Pharmakopsychiat. 1, 6-17 (1968).
40. JARVIK, M.E.: Drug Used in the Treatment of Psychiatric Disorders. Basis of Therapeutics, 3. Aufl. New York (1965).
41. JURNA, J.: Ursachen medikamentös bedingter parkinson-ähnlicher Symptome. Dtsch. med. Wschr. 94, 1941-1944 (1969).
42. KÄHLER, H.J.: Stö rwirkungen von Psychopharmaka und Analgetica. Wiss. Verlagsges. Stuttgart (1967).
43. KLINGHART, G.W.: Diskussionsbemerkung zum Vortrag von Degkwitz. Zentralbl. für die ges. Neurol. und Psychiat. 191, 9 (1968).

44. KNOPP, W., R. FISCHER, J. BECK und Alan TEITELBAUM: Clinical implications on the relation between taste sensitivity and appearance of extrapyramidal side effects. Dis. nerv. Syst. 27, 729-735 (1966).
45. KRANZ, H. und K. HEINRICH: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. G. Thieme Verl. Stuttgart (1964).
46. KULENKAMPFF, C. und G. TARNOW: Ein eigentümliches Syndrom im oralen Bereich bei Megaphen-Applikation. Nervenarzt 27, 178-180 (1956).
47. LAFORA, G.R.: Scheinbar irreversibles Dyskinesiesyndrom nach langdauernder Einnahme von phenothiazinhaltenen Präparaten. Arch. Neurobiol. 31, 3-20 (1968).
48. LICHTIGFELD, F.J.: Drug-induced parkinsonian syndrome in a case of tranquillizer poisoning. Brit. J. Psychiatr. 110, 226 (1964).
49. LIESNER, H.: Über die Nebenwirkungen bei neuroleptischer und thymoleptischer Therapie. Med. Klin. 60, 305-309 (1965).
50. LÖFFLER-SCHNEBLI, M.: Librium und seine Nebenwirkungen in der Geriatrie. Schwz. med. Wschr. 91, 1320-1322 (1961).
51. MEYENDORF, R.: Extrapyramidale Hyperkinesen nach cerebraler Vorschädigung und Langzeitbehandlung mit Neuroleptica. Schwz. Arch. Neurochir. Psychiatr. 105, 165-176 (1969).
52. MEYER, H.-H.: Gibt es irreversible Störungen nach Psychopharmakotherapie? Med. Klin. 61, 1711-1713 (1966).
53. MEYER, H.-H.: Zur Frage möglicherweise irreversibler Störungen bei Psychopharmakotherapie. Arch. f. Psychiatr. u. Zeitschr. f. d. ges. Neurol. 208, 345-359 (1966).
54. ÖSTERREICH, K.: Nebenwirkungen der Psychopharmaka, Med. Klin. 63, 14-16 (1968).
55. OLES, M.: Klinische Erfahrungen mit dem Neurolepticum Haloperidol. Extrait des Acta Neurologica et Psychiatr. Belgica 1, 100-107 (1960).
56. PAKESCH, L.: Das medikamentöse Parkinson-Syndrom. Wiem Zeitschr. Nerv. heilk. 23, 140-146 (1966).
57. PÖLDINGER, W.: Die körperlichen und seelischen Begleiterscheinungen der psychiatrischen Psychopharmakotherapie. Praxis 53, 1559-1564 (1964).
58. PÖLDINGER, W.: Kompendium der Psychopharmakotherapie, 2. Auflg., Hoffmann La Roche Grenzach/Baden (1971).

59. PÖLDINGER, W.: Über die mögliche Bedeutung der Wirkungsdauer einzelner Pharmaka für die Prophylaxe extrapyramidalen Komplikationen. *Pharmakopsychiat. Neuropsychopharmakol.* 1, 62-65 (1968).
60. PÖLDINGER, W. und P. SCHMIDLEIN: *Index Psychopharmacorum*. 4. Auflg., Hans Huber Verl. Stuttgart (1972).
61. SCHEID, W.: *Lehrbuch der Neurologie*, 3. Auflg., G. Thieme Verl. Stuttgart (1968).
62. SCHMIDT, W.R., L.W. JARCHO: Persistent Dyskinesias following phenothiazine therapy. *Arch. of Neurol.* 14, 369-377 (1966).
63. SCHOPMANS, A. und H. TEMPEL: Über Perphenazinbehandlung von Psychosen. *Med. Klin.* 53, 757-759 (1958).
64. SCHWAB, R. et al.: Shift to Older Age Distribution in Parkinsonism. *Neurology* 6, 783-790 (1956).
65. SYDATH, W.: Therapeutische Erfahrungen mit Vesitan bei einem gemischten psychiatrischen Krankengut. *Med. Klin.* 59, 902-904 (1964).
66. THIELE, W.: *Kursus der Psychopharmakotherapie*. Verl. Dr. E. Banaschewski, München-Gräfelfing (1969).
67. TÖLLE, R.: Phenothiazine - Überblick und Indikationen. *Med. Klin.* 20, 801-808 (1964).
68. UHRBRAND, L. und A. FAURBYE: Reversible and irreversible dyskinesia after treatment with phenophiazine, chlorpromazine, reserpine and electroconvulsive therapy. *Psychopharmacolog. Berlin* 1, 408-418 (1960).
69. WANDREY, D. und V. LEUTNER: *Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis*, Schattauer Verl. Stuttgart (1967).

Für die Überlassung
des Themas
und die freundliche
Beratung

danke ich

Herrn Prof. Dr. J. Kugler

LEBENS LAUF

Am 25.6.1945 wurde ich in Kienberg, Kreis Kaplitz (Sudentenland) geboren.

Die Volksschule Weilheim besuchte ich von 1951 bis 1958, wechselte dann in die dortige Realschule über, wo ich im Juni 1961 die Mittlere Reife erhielt. Nach dem Übertritt in die Oberrealschule mit Gymnasium in Weilheim beendete ich meine schulische Ausbildung im Juni 1965 mit dem Abitur. Im Wintersemester 1965 begann ich mein Medizinstudium an der Universität München, das ich an der gleichen Universität am 11.2.1972 mit dem Staatsexamen abschließen konnte.

